Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. H. A. Kühn

RISIKOFAKTOREN DES GASTRODUODENALEN ULCUS

Wertigkeit, Häufung, pathogenetische Bedeutung, Bewertung, endogene, exogene, Umweltfaktoren, Sozialmedizin

– Inaugural-Dissertation –

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Bernhard Firsching
aus Würzburg

Würzburg, den 1. Juli 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0027

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. H. A. Kühn

RISIKOFAKTOREN DES GASTRODUODENALEN ULCUS

Wertigkeit, Häufung, pathogenetische Bedeutung, Bewertung, endogene, exogene, Umweltfaktoren, Sozialmedizin

– Inaugural-Dissertation –

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Bernhard Firsching
aus Würzburg

Würzburg, den 1. Juli 1980

Referent: Prof. Dr. L. Maiwald

Korreferent: Prof. Dr. K. Kochsiek

Dekan: Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALT

Seite

A) EINLEITUNG

B) ALLGEMEINER TEIL

I) Faktoren der Ulkuspathogenese 1

II) Bekannte Abhängigkeiten der Wirkung einzelner Faktoren 10

III) Bisherige Bewertung der Risikofaktoren in der Diagnostik und für therapeutische Maßnahmen 13

C) FRAGESTELLUNG 21

D) FRAGEBEANTWORTUNG

Erfassung der Arbeitsunterlagen, Art der Auswertung, Darstellungsverfahren und Konzentration der Ergebnisse, Fragebeantwortung und Ergebnisse ad 21

I) Welche Risikofaktoren treten am häufigsten auf?

1. Endogene Risikofaktoren 21

2. Das peptische Ulkus als psychosomatische Erkrankung 27

3. Exogene Risikofaktoren 33

4. Das Ulkus beim Kind 60

II) Welche Kombinationen von Risikofaktoren finden sich besonders häufig? 61

III) Besteht eine Altersabhängigkeit der Wirksamkeit von Risikofaktoren? 65

IV) Besteht eine geschlechtsspezifische Verschiebung von Risikofaktoren ? 73

V) Zusammenfassung der Ergebnisse I) - IV) 82

Seite

E) DIE DISKUSSION 86

I) Die Diskussion der literarischen Erfassung (Kritik der Unterlagen) 86

II) Die Diskussion der beantworteten Fragestellung und Neubewertung der Risikofaktoren 88

III) Bedeutung für praktisch - diagnostisch - therapeutische Überlegungen 97

F) ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG 99

G) LITERATURVERZEICHNIS 101

A. EINLEITUNG

Die Ulkuskrankheit zählt in dem Krankengut der BRD zu den häufigsten Erkrankungen. Obwohl seit mehr als 100 Jahren klinisch und experimentell an der Aufklärung der Ursachen dieser Krankheit gearbeitet wird, sind bis heute die entscheidenden Fragen, nämlich ob es sich um ein Symptom nur handelt oder um eine echte Krankheit, noch nicht gelöst.

Die vorliegende Untersuchung greift aus dem Komplex die Bedeutung der Risikofaktoren heraus und versucht, aufgrund der bis heute erstellten Literaturangaben eine Aussage über deren pathogenetische Wertigkeit, bzw. den Summationseffekt, welcher der Wirkung bestimmter Faktoren zugrunde liegt.

B. ALLGEMEINER TEIL

I. FAKTOREN DER ULKUSPATHOGENESE

Zur Pathogenese des peptischen Ulkus wurden in den letzten 100 Jahren folgende Themen diskutiert (23a, b):

1. Die Gefäßtheorie (VIRCHOW, 1853):
   Sie führt das Ulkus auf einen hämorrhagischen Infarkt aufgrund eines spastischen, sklerotischen oder thrombotischen Gefäßverschlusses zurück. Über der Infarktstelle entsteht nach Abdauung der Schleimhaut eine Erosion und nach Zerstörung tieferer Wandschichten das Ulkus.

2. Die Entzündungstheorie (KONJETZNY, 1947):
   Ihr zufolge entwickelt sich das peptische Ulkus auf dem Boden einer Gastritis.

3. Die peptische Theorie (BÜCHNER, 1911):
   Für sie spricht: Schleimhautdefekte liegen niemals außerhalb des Wirkungsbereichs des Magensaftes, sondern dort, wo der Magensaft vorübergehend retiniert wird oder am konzentriertesten wirkt (vor dem Pylorus

oder im Anfangsteil des Duodenums). Da die kleine Kurvatur den Magensaft drainiert, ist sie ebenfalls ein Prädilektionsort. Zudem ist bei Patienten mit Ulcus ventriculi dreimal so oft eine Superacidität zu beobachten wie beim Magengesunden; beim Ulcus duodeni wird bei 75 % der Patienten ein superazider, niemals ein sub- oder anazider Magensaft gefunden. Auf der anderen Seite werden bei Patienten mit perniziöser Anämie oder Achylie selten Gastroduodenalulcera festgestellt.

4. Die Phylogenetische Theorie (BAUER, 1920):
   Sie sieht das Gebiet der Magenstraße als ein Rudiment der besonders bei Wiederkäuern ausgebildeten Schlundrinne, die ursprünglich mit dem Sekret des eigentlichen Verdauungsmagens nicht in Berührung kommt und daher nicht genügend Widerstand gegen die peptische Einwirkung des Magensaftes aufbringt. Die Magenstraße mit der funktionellen Eigenart der straffe-ren Spannung ihrer Muskulatur erschwert eine muskuläre Verkleinerung der Defektstelle. Hier entwickeln sich vor allem chronische, schlecht abheilende Geschwüre. Die Magenwand ist also für die Lokalisation und Chronizität des Ulkus von Bedeutung (22a, 23a, b).

Diese Theorien fanden Einzug in die moderne Erklärung der Pathogenese des peptischen Geschwürs: Das Ulkus als Produkt der Störung des Gleichgewichtes zwischen aggressiven und defensiven Faktoren in der Magenschleimhaut.

Aggressiv wirken: Salzsäure, Pepsin, Duodenalsaftreflux, Arzneimittel
Defensiv wirken: Schleim, Durchblutung, Zellmauserung, Rückkopplung, Gastrone, Speichel (3, 10, 22c, d, e).

Die Wirkungen der einzelnen Faktoren sind in der Übersicht zusammengefaßt:

Aggressive Faktoren	Verstärkt durch	Herbeigeführt durch
A)Pept . Aktivität des Magensaftes (HCl + Pepsin)	Erhöhung der HCl-Konz. Vermehrung der Belegzellen	Gastrinbildende Tumoren, Vagusreiz, Histamin, Serotonin, Dehnung der Magenwand, Hyperplasie unbekannter Ursache
	Zunahme der Menge und Verweildauer des Magensaftes	Pylorospasmus, Pylorusstenose, Narbenbildung, Motilitätsstörungen
B) Galle	Duodenalsaftreflux	Pylorusinkontinenz

Defensive Faktoren	Geschwächt durch	Herbeigeführt durch
A) Doppelte Mukosabarriere 1) Zäher Oberflächenschleim 2) Schleimbildendes Epithel mit großer Regenerationspotenz	Hemmung der Schleimbildung	Salizylsäurederivate, Histamin, Kortikoide, Durchblutungsstörung, Entzündung, Übersäuerung, Mitosehemmung
B) Hemmung der Säurebildung 1) Gastrininhibition 2) Enterogastrone Wirkung	Motilitätsstörungen	Narbenbildung, Dystopes Pankreas, Motorische Entleerungsstörung, Duodeno-gastritischer Reflux

Nach BÜCHNER/GRUNDMANN (10)

GHEORGHIU sieht den erosiven Prozeß der Magen-Darm-Schleimhaut schließlich als Produkt der peptischen Verdauung infolge zweier entgegengesetzter Tendenzen: Das biologische Gleichgewicht

$$\frac{\text{HCl-Ausstoß + Pepsinaktivität}}{\text{Mukosaresistenz + Mukus}}$$

ist gestört entweder durch Zunahme des Zählers (z.B. beim Ulcus duodeni) oder Abfall des Nenners (z.B. durch Mukussekretionsstörungen) (37b).

Über die tatsächliche Rolle der einzelnen Faktoren bei der Ulkusentstehung bzw. ihre pathogenetische Wertigkeit herrscht in der Literatur noch Unklarheit.

Unbestritten ist lediglich der saure, proteolytische Magensaft als Endglied aller ulkusbegünstigenden Faktoren; absolut durch Hypersekretion und Hyperacidität oder relativ durch Insuffizienz bzw. Fehlen protektiver Faktoren der Darmwand (5a, 10, 22b, c,d, 47). Keine Säure - kein Geschwür! Dieser Satz gilt für alle Unterformen der Ulkuskrankheit und ist die einzige unwidersprochene Aussage der Geschwürslehre (5b).

Nach BERNDT und JIRASEK erkranken etwa 6 % aller Erwachsenen an einem Magen- und/oder Duodenalgeschwür (3, 52), IPPOLITI (48) schätzt die Ulkusfrequenz bei Männern auf 5,8 - 14,7 % und bei Frauen auf 1,9 - 7,7 %.

Epidemiologische Daten sprechen dafür, daß Duodenalulkus und Magenulkus zwei verschiedene Krankheiten, denen allerdings vieles gemeinsam ist, sind. In der Literatur werden die beiden Ulkusformen nicht immer klar getrennt; aus diesem Grund wird sich auch in dieser Arbeit eine strikte Trennung nicht einhalten lassen. Die Bezeichnung "peptisches Geschwür" für beide Ulkusformen ist jedoch gerechtfertigt (3).

Nach BERNDT (3) gründet sich der Unterschied zwischen Magen- und Duodenalulkus auf folgende Fakten:

1) Alters- und Geschlechtsverteilung sowie soziales Gefälle sind verschieden.
2) Die Inzidenz des Ulcus duodeni hat erst im späten 20. Jahrhundert zugenommen.
3) Gesteigerte Säuresekretion und Motilität des Magens sind nur dem Duodenalulkus eigentümlich.
4) Die genetische Übertragung beider Ulkuslokalisationen ist verschieden.

5) Die Beziehung zu den Blutgruppen ist verschieden.
6) Die Zusammenhänge zwischen Persönlichkeit und Ulkus sind ungleich für beide Formen.

1. Faktoren der Pathogenese des Ulcus ventriculi

Das Magenulkus wird nach der Einteilung von JOHNSON (53) in 3 Typen unterteilt:

Typ I, das "typische" Magenulkus, umfaßt als Einzelulkus an der kleinen Kurvatur 57 % aller Magenulcera und ist assoziiert mit Säurehyposekretion.

Typ II, kombiniertes Magen-Duodenalulkus teilt sich mit Typ III etwa zu gleichen Teilen in die restlichen 43 % der Magengeschwüre.

Das präpylorische Ulkus vom Typ III ist ebenso wie das Ulkus vom Typ II mit Säurehypersekretion verbunden.

96 % der Magenulcera kommen im Antrum an der Antrum-Fundus-Grenze vor, also in direkter Nachbarschaft zur säuresezernierenden Fundusschleimhaut (5, 10, 48).

Das Ulcus ventriculi gilt allgemein als das Produkt einer verminderten defensiven Schleimhautfunktion (3, 5b, 48), wobei die Schleimhautintegrität als das Ergebnis eines Gleichgewichtszustandes zwischen aggressiven Faktoren und Schutzmechanismen gesehen wird.

a) Aziditätsverhältnisse:
Die Salzsäuresekretion ist beim Magenulkus erhalten, aber nicht gesteigert (3, 5a).

b) Magenentleerung
Eine Verzögerung der Magenentleerung - als Ursache käme eine Pylorusfunktionsstörung in Betracht - führt zur antralen Stase und Distension. Die Dehnung des Antrums induziert eine erhöhte Gastrinfreisetzung, welche über Säurehypersekretion ein Ulkus provozieren kann (3, 5a, b, 11, 48, 139)

c) Reflux von gallehaltigem Duodenalsaft
1965 zeigte Du PLESSIS, daß im Magensaft von Geschwürskranken häufiger Galle zu finden ist als bei gesunden Vergleichspersonen. Die infolge Pylorus-

inkontinenz in den Magen zurückfließenden Galle verursacht eine chronische Gastritis. Die entzündete Mukosa kann als locus minoris resistentiae ihrer Aufgabe als Barriere gegen H-Rückdiffusion nicht mehr gerecht werden (3, 5a, b, 11, 22a, 42a, 48, 88, 131). Nach Ansicht einiger Autoren kann auch das im Duodenalsaft enthaltene Lysolecithin, das im Duodenum aus Lecithin unter dem Einfluß der Phospholipase A aus dem Pankreas entsteht, eine toxische Wirkung auf die Zellen der Magenmukosa ausüben (3, 48). Der Lysolecithingehalt im Nüchternsaft ist bei Magengeschwürskranken signifikant höher als bei Duodenalulkuspatienten oder Magengesunden (3).

d) Durchbrechung der Mukosabarriere

Die Magenmukosa hat die Fähigkeit, einen Konzentrationsgradienten der Säureionen zwischen Lumen und Plasma von 1 Million zu 1 aufrechtzuerhalten. Diese Eigenschaft nennt man die Mukosabarriere bezüglich der Rückdiffusion von H-Ionen (48). Die Schleimhautbarriere besteht aus dem Magenschleim, der den Zellen dicht aufliegt, und dem kubischen und zylindrischen Epithel an der Oberfläche und in den Kryptən. Änderung in der Qualität des kompliziert zusammengesetzten Schleimfilms, vermehrte Desquamation von Epithelzellen in das Lumen, verminderte Zellregeneration und Störungen der Schleimhautzirkulation setzen die Resistenz der Mukosabarriere herab (3). Auch Stoffe wie z.B. Gallesalze, Lysolecithin, Arzneimittel (Aspirin), Äthanol sowie eine erhöhte Wasserstoff-Rückdiffusion bei atrophischer Gastritis wirken als Barrierebrecher (3, 48). Es kommt zur H-Rückdiffusion in die Mukosa hinein, zu ödematöser Aufschwellung, Histaminfreisetzung und nachfolgender Entzündung, Hämorrhagien und Erosionen (22a, c, 48).

e) Gastritis

In sehr vielen Fällen entsteht das Magenulkus auf dem Boden einer chronischen Gastritis (3, 48). Es gilt mittlerweile als gesichert, daß die chronische Gastritis dem Ulkus vorangeht und nicht als Folgekrankheit des Magenulkus aufzufassen ist, etwa infolge Abflußstörung durch ulkusbedingte narbige Pylorusstrikturen (6a).

f) (Lokale) Gefäßfaktoren

Der lokalen Störung der Mukosadurchblutung wird vor allem eine Rolle bei der Lokalisation des Magenulkus zugeschrieben (22a, 42a, 139). Nach DEMLING (22a) ist besonders das Gefäßnetz im Bereich der kleinen Kurvatur - dem bevorzugten Entstehungsort des Ulkus - schwach entwickelt und besonders vulnerabel gegenüber den in die Mukosa hineindiffundierenden Säureionen. Der durch Gefäßarrodierung oder thrombotischen Gefäßverschluß ischämisch gewordene Schleimhautbezirk ist der Boden für eine Erosion.

Zusammenfassend erscheint das Magenulkus als Ergebnis eines Defekts von lokalen Schutzfaktoren wie Mukussekretion, Zellregeneration oder Blutfluß. Gallereflux und H-Rückdiffusion sind notwendige Voraussetzungen für das Entstehen einer chronischen Gastritis mit erhöhter Vulnerabilität der Mukosa für Ulcerationen (48).

2. Faktoren der Pathogenese des Ulcus duodeni

Das Duodenalulkus ist das Produkt der peptischen Andauung einer gesunden Schleimhaut durch Überwiegen der aggressiven Faktoren (3). Charakteristisch für das Duodenalulkus ist:

1) Die Säure- und Pepsinsekretion ist exzessiv gesteigert (48)
2) Typisch ist eine nächtliche Nüchternsekretion
3) Die Magenschleimhaut ist gesund, allenfalls liegt eine Oberflächengastritis vor (3)

a. Aziditätsverhältnisse

Die beim Ulcus duodeni immer vorherrschende Hyperazidität ist auf folgende Faktoren zurückzuführen:

a1) Gesteigerte Säuresekretion (3, 5b, 48, 139)

Duodenalulkuspatienten haben eine höhere basale Säuresekretion und maximale Säuresekretion als gesunde Kontrollpersonen. Als Ursachen hierfür kommen in Betracht:

- Eine erhöhte Parietalzellmasse (3, 5b, 48, 52, 139) evtl. aufgrund einer hormonalen Stimulation oder eines erhöhten Vagotonus. Nach JIRASEK (52) ist die Zahl der Parietalzellen korreliert mit der HCl-Produktion.
- Eine verstärkte Antwort der Parietalzellen auf Sekretionsreize hin (5b).
- Eine verstärkte Gastrinsekretion.

  Während BERNDT (3) eine vagusgesteuerte Hyperplasie gastrinbildender G-Zellen im Antrum für möglich hält, ist IPPOLITI (48) der Ansicht, daß die Gastrinerhöhung nicht auf einer G-Zellhyperplasie, sondern auf einer defekten Kontrolle der Gastrinsekretion nach Nahrungsreiz ist. Obwohl die basale Serumgastrinkonzentration beim Duodenalulkuspatienten normal ist, übersteigt der nahrungsinduzierte Gastrinausstoß den gesunder Kontrollpersonen. Die Gastrinsekretion wird normalerweise durch Magensäure gehemmt, entweder direkt an den G-Zellen des Antrums oder indirekt über die Stimulation gastrinhemmender Substanzen wie Sekretin und Cholezystokinin (48, 139). Sekretin hemmt die Säuresekretion, so daß dem Eintritt von saurem Mageninhalt in das Duodenum eine humoral vermittelte Rückkopplung folgt. Dieser inhibitorische Effekt ist beim Duodenalulkuspatienten gestört (3, 48, 163). Der Anstieg der Sekretinkonzentration im Plasma ist signifikant niedriger als bei Kontrollen (3).

a2) Erhöhte Säureproduktion als Antwort auf alle bekannten Stimuli (48, 139)

Als Stimulatoren stehen vagale Reizung oder hormonale Stimulation der Säuresekretion durch Serum-Gastrin zur Debatte. Während IPPOLITI (48) einen erhöhten Vagotonus bei Duodenalulkuspatienten für wahrscheinlich hält, macht SKILLMAN (139) die Erhöhung des Serum-Gastrins für das Duodenalulkus verantwortlich.

IPPOLITI hält eine heterologe pathogenetische Erklärung des Duodenalulkus für möglich: Seiner Ansicht nach ist bei einem Teil der Patienten die erhöhte Responsibilität auf Stimuli durch erhöhten Vagotonus bedingt, bei der anderen Gruppe auf eine gesteigerte basale und stimulierte Gastrinkonzentration (48).

a3) Fehlerhafte Hemmung der Säuresekretion

Nach IPPOLITI könnte eine fehlerhafte Hemmung der Säuresekretion - sie erfolgt durch die Säure selbst, aber auch durch Fett und experimentell durch hypertone Glucoselösung die Hyperacidität beim Ulcus duodeni bewirken (48).

a4) Unzureichende Säureneutralisation

Nach Ansicht einiger Autoren (3, 5b, 163) ist die Hyperacidität auf eine Störung der Säureneutralisation infolge mangelhafter Bicarbonatausschüttung aus dem Pankreas zurückzuführen. In anderen Arbeiten (48, 89) wird die Bicarbonatsekretion beim Duodenalulkuspatienten als nicht beeinträchtigt beschrieben. MASEVITCH und BERNDT machen eine herabgesetzte duodenale Motorik verantwortlich für eine fehlerhafte Verteilung des - ausreichend sezernierten - Bicarbonats im Duodenum und somit für die ungenügende Neutralisation der Magensäure (3, 89).

b) Magenentleerung

Die Magenentleerung ist bei Patienten mit Zwölffingerdarmgeschür beschleunigt (3, 5b, 48).

Dabei ist wohl nicht so sehr die Überschwemmung der Bulbusschleimhaut mit einer großen Säuremenge und -konzentration (3) pathogenetisch ausschlaggebend, sondern die Verarmung des Magens an Puffersubstanz der Nahrung (etwa die Hälfte der normalen Pufferkapazität (5b, 48). Dadurch wird die postprandiale Neutralisation im Bulbus duodeni verkürzt und das neutrale pH fällt rasch wieder ab (5b).

c) Duodeno-gastrischer Reflux

Spekulativ macht DELANEY (21) duodeno-gastrischen Reflux infolge herabgesetzten Pylorustonus auch für das Duodenalulkus verantwortlich, da:

1) Das Duodenalulkus gewöhnlich assoziiert ist mit einer Gastritis
2) Duodenalulkuspatienten einen stärkeren Reflux als Gesunde haben
3) Das Duodenalulkus meist von einer Parietalzellhyperplasie begleitet wird

4) Die Parietalzellhyperplasie verursacht wird durch die Exposition von Magenmukosa gegen Duodenalsaft (Zellzahl etwa um 250 % vermehrt).

Eine zusammenfassende Gegenüberstellung von Magen- und Duodenalgeschwür gibt BERNDT (3): Das Magenulkus ist in erster Linie Folge einer diffusen Schädigung der Schleimhaut, die deshalb gegen die Einwirkung physiologischer Säure- und Pepsinkonzentrationen empfindlich ist.

Dagegen beruht das Ulcus duodeni auf einer Störung der nervalen und humoralen Regulation der Säureproduktion und ihrer Hemmung (3).

II. BEKANNTE ABHÄNGIGKEITEN DER WIRKUNG EINZELNER FAKTOREN

1. voneinander

a) Ulcus ventriculi

Die drei wichtigsten Faktoren bei der Ulkusgenese sind der Gallerückfluß in den Magen infolge Pylorusinsuffizienz, die abnorme Mukosabarriere und die chronische Gastritis. Eine Kombination dieser Faktoren ergibt das Konzept einer kausalen Beziehung zwischen einem abnormen Pylorussphinkter mit Gallereflux, einer daraus resultierenden chronischen Gastritis und einer anschließenden erhöhten H-Ionenpermeabilität durch die an der Entzündungsstelle durchlässige Mukosabarriere (3, 5a, b, 22, a, e, 42a, 139).

Ein zweites Beispiel für die Kombination mehrerer Faktoren bei der Ulkuspathogenese ist das Zusammenwirken von geschwächter Schleimbarriere, Rückdiffusion und lokalem Gefäßfaktor: Die rückdiffundierenden H-Ionen verletzen die Gefäße besonders schwach entwickelter Gefäßnetze in der Submukosa und verursachen durch ödematöse Schwellung einen Gefäßverschluß. Am Grund von Ulcera werden häufig obstruierte Gefäße gefunden. Ein Bereich besonders schwach entwickelter Gefäßnetze ist die kleine Kurvatur (22a, 139). Die lokale Störung der Mukosadurchblutung kann jedoch nur ulcerogen wirken, wenn Säure - auch in niedrigster Konzentration - im Magen vorhanden ist. bzw. wenn die Mukosaschranke durch Gallereflux geschädigt ist (42a, 139).

Als drittes Beispiel für das Zusammenwirken mehrerer ulkusbegünstigender Faktoren ist die Ulkusentstehung auf dem Boden eines bestehenden Schleimhautdefektes zu nennen.

Dieser Defekt, den GUTH (42a) auf eine gestörte Mitosetätigkeit der Mukosazellen und damit eine gestörte Regeneration zurückführt, ermöglicht auch geringen Säurekonzentrationen den Angriff auf die Magenschleimhaut.

Auf die mögliche Verflechtung von gestörter Magenentleerung - erhöhter Gastrinfreisetzung - Säurehypersekretion mit nachfolgendem Ulkus wurde bereits im Abschnitt B I 1b hingewiesen.

Versucht man die sich verflechtenden pathogenetischen Faktoren der Entstehung des Magenulkus auf einen Nenner zu bringen, so handelt es sich um eine Störung des Verhältnisses von Magensaft zu Magenwand. Der Angriff des peptischen Gemischs auf die Mukosa ist der wichtigste Manifestationsfaktor der Ulkusentstehung. Dagegen beeinflussen texturelle Wandfaktoren und lokale Durchblutungsstörungen die Ulkuslokalisation (23b).

b) Ulcus duodeni

Das Ulcus duodeni ist die Folgekrankheit einer exzessiv gesteigerten Säuresekretion. Die pathologisch veränderten Funktionsabläufe, die zu dieser Hypersekretion führen, sind bereits im Abschnitt B I 2a beschrieben. Die wichtigste pathogenetische Voraussetzung für die Hypersekretion scheint die massive Parietalhyperplasie zu sein. Ihr werden vagale und vor allem hormonelle Stimuli zugrundegelegt. Fest steht, daß bei einem Großteil der Duodenalulkuspatienten das Serum-Gastrin erhöht ist (139).

Eine Erklärung zur Verflechtung verschiedener Faktoren bei der Genese des Ulcus duodeni und des Ulcus ventriculi bietet DELANEY (21): Seiner Ansicht nach führt exzessiv im Magen vorhandener Duodenalsaft im Laufe von Jahren zur Gastritis einerseits und zur Parietalzellhyperplasie andererseits. Aus der Parietalzellhyperplasie ist ein - durch Hypersekretion - sich bildendes Duodenlulkus erklärbar.

Die Gastritis führt schließlich zu einer atrophischen Gastritis und endlich zum Magenulkus.

Diese Theorie erklärt nach Meinung DELANEYs die Entwicklung eines Magenulkus nach einem bereits länger bestehenden Ulcus duodeni. Darüber hinaus bietet sie für die beim Ulcus ventriculi häufig beobachtete Hyperacidität eine pathophysiologische Grundlage (21).

2. Abhängigkeit der Wirkung einzelner Faktoren von Konstitution und Zustand des Patienten

Nach Beobachtung einiger Autoren tritt das Gastroduodenalulkus als Zweitkrankheit bei verschiedenen Grundleiden auf. Eine Häufung von Gastroduodenalgeschwüren wurde bei chronischer Bronchitis, Hyperparathyreoidismus, primär chronischer Polyarthritis und nach Dünndarmresektion beobachtet. Ein erhöhtes Risiko soll bestehen bei Arteriosklerose, Aortenaneurysma, Lungentuberkulose, Leberzirrhose, speziell nach portocavalem Shunt, exokriner Pankreasinsuffizienz, gastroösophagealem Reflux, M. Crohn, Myasthenia gravis, Polycythämia vera, chronischer Niereninsuffizienz, nach Nierentransplantation und Schädeltrauma (56, 145).

Bei operierten Patienten ist die Mukosapermeabilität erhöht, vor allem im Gefolge multipler Komplikationen (Hypotension, Sepsis, Nierenversagen).

Außerdem tritt bei diesen Patienten gehäuft ein Gallereflux auf (139). Auch bei Patienten, die in einen hämorrhagischen Schock geraten, wird die Mukosabarriere häufig durch zurückfließende Galle geschädigt (139).

Bei Personen, die einem chronischen psychischen Streß ausgesetzt sind, ist ebenfalls der duodeno-gastrische Reflux mit seinen pathogenetischen Konsequenzen gesteigert (131). Der Einfluß von Streß und sonstigen Umweltfaktoren auf die Ulkusentwicklung ist individuell verschieden. Die ulcerogene Wirkung ist abhängig von der Zahl und Qualität der Stressoren. Die individuelle Ansprechbarkeit auf diese Faktoren wechselt und ist weitgehend eine Funktion konstitutioneller Disposition (52).

Beim Altersulkus wirken chronische Gastritis mit Rückfluß von Galle, verringerte Adaptionsfähigkeit der versorgenden Blutgefäße auf entzündliche Reize, allgemeine Gefäßsklerose und die Summation der langjährigen Einwirkung exogener Schadfaktoren (Alkohol, Rauchen, Arzneimittel) zusammen als pathogenetische Faktoren des im Alter gehäuft auftretenden Ulcus ventriculi (3, 23, 168).

An den Schluß dieses Kapitels möchte ich ein Beispiel der gesenkten Ulkusincidenz durch konstitutionelle und habituelle Faktoren stellen:

SIEVERS stellt fest, daß bei Personen, die in beruflich wenig verantwortlicher Tätigkeit einer niedrigen sozialen Klasse angehören, zu Fettleibigkeit neigen, exzessiv Alkohol trinken, aber wenig rauchen, die Ulkusrate niedriger als in der Normalbevölkerung ist (138).

III. BISHERIGE BEWERTUNG DER RISIKOFAKTOREN IN DER DIAGNOSTIK UND FÜR THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN

1. Ulcus ventriculi

a) Säureverhältnisse

Die Bedeutung der Hyperacidität ist relativ groß beim Magenulkus vom Typ II nach JOHNSON, geringer beim Typ III und relativ unbedeutend beim Typ I (typisches hochsitzendes Ulcus ventriculi) (5a, b).

Da das Magenulkus sowohl bei Hyper-, Normo- und Hyposekretoren auftritt, ist nach Ansicht BLUMs die Bedeutung der Magensäuresekretion bei der Genese des Ulcus ventriculi relativ gering (5a). Auf der Theorie der Ulkusentstehung durch Säurehypersekretion gründet sich die chirurgische Ulkustherapie durch selektive Vagotomie, partielle Gastrektomie und Gastrojejunostomie mit Pyloroplastik (120).

b) Magenentleerung

Der verzögerten Magenentleerung als pathogenetischem Faktor wird von den Autoren für die Praxis eine nur geringe Bedeutung zugesprochen (5a, 48). Nach IPPOLITI weisen die meisten Magenulkuspatienten eine normale Magenentleerung auf (48).

BURGE allerdings spricht der gestörten Magenentleerung eine zentrale Rolle bei der Ulkusgenese zu. Seiner Ansicht nach ist die Störung der Magenentleerung, und nicht der duodenogastrische Reflux durch eine chronische distale Duodenopyloroantritis verantwortlich, aus der sich später das Ulkus entwickeln kann. Als Therapie dieser distalen Entzündung schlägt er die Vagotomie vor (11).

c) Gastrin

Nach DRAGSTEDT (25b) wird das Ulkus verursacht durch eine Gastrin- und Magensaftübersekretion während der Verdauungsphase, vor allem, wenn diese aufgrund einer Magenentleerungsstörung verlängert ist (21, 25b). Als chirurgische Therapie leitet auch er daraus die Vagotomie ab.

Von der Theorie der exzessiven Gastrinfreisetzung als einem pathogenetischen Hauptfaktor bei der Ulkusgenese sind viele Autoren jedoch abgekommen, da:

1) Der kausale Zusammenhang zwischen angestiegenem Serum-Gastrin und Ulkusentstehung trotz unzweifelhaft erhöhten Gastrinspiegels beim Ulkuskranken nicht bewiesen ist.
2) Magenulkuspatienten eine oft niedrigere Magensekretion als Magengesunde haben (139).

d) Reflux von gallehaltigem Duodenalsaft

Die meisten Autoren schreiben dem Gallereflux und nicht der Magensäure die entscheidende Rolle bei der Genese des Magenulkus zu (3, 5a, b, 21, 88).

Folgende Gründe sprechen für diese Theorie:

1) Patienten mit Ulcus ventriculi haben einen höheren intestinalen Reflux als Gesunde (5a, 6a, 21).
2) Eine Aussetzung der Magenmukosa gegenüber Duodenalsaft verursacht durch direkten Angriff auf die Mukosabarriere experimentell Magenulcera (5a, 131).
3) Galle setzt im Antrum Gastrin frei (5a).
4) Reflux ist fast immer gefolgt von einer chronischen Gastritis (21).
5) Gastritis erhöht die Empfindlichkeit der Magenmukosa gegenüber dem Ulkus (21).

Die Diagnose des intestinalen Reflux erfolgt aus dem Magensaft (3, 131). Bei der Magensaftanalyse (viertelstündliche Absaugung des Magensaftes), wird bei Ulkuspatienten Gallebeimengung im Magensaft festgestellt.

Nach IPPOLITI (48) wird bei etwa 50 % der Ulkuspatienten eine Erhöhung der Gallensäure im Magen gefunden. Gallereflux ist seiner Ansicht nach deshalb ein

wichtiger, aber kein unabdingbarer Faktor der Ulkusgenese.

Nicht unerwähnt bleiben soll am Schluß dieses Abschnitts, daß das Cholestyramin, das Gallensäure bindet, nicht ulkusheilend wirkt, aus diesem Grund scheint nicht erwiesen, daß Gallereflux tatsächlich ein Ulkus hervorruft (163).

e) Durchbrechung der Mukosabarriere

Bei Ulkuspatienten ist die H-Rückdiffusion durch eine defekte Mukosebarriere signifikant erhöht (22a, 139).

Ulcera treten meist dort auf, wo die Rückdiffusion am stärksten ist, im Antrum nahe der Fundusgrenze und im Bulbus duodeni. Als Barrierebrecher gelten Galle, Pankreassaft, Alkohol und Aspirin (42a, 139). DEMLING mißt der Rückdiffusion entscheidende Bedeutung für die Entwicklung des peptischen Geschwürs bei als Bindeglied zwischen verminderten Schutzmechanismen und lokalen Gefäßfaktoren (22a). Die relative Hypazidität bzw. Normazidität beim Ulkuspatienten wird nicht auf eine verminderte Magensäuresekretion zurückgeführt, sondern auf eine erhöhte Diffusion von Säureionen vom Lumen in die Mukosa.

Der wichtigen Rolle der Mukosabarriere wird durch die Ulkustherapie mit Carbenoxolon Rechnung getragen, das u.a. den H-Rückstrom in die Mukosa reduziert, sowie vor allem mit der Gruppe der Antihistaminika (H2-Rezeptorenblocker) wie dem Cimitidime (22a, 163).

f) Gastritis

Etwa 80 % der Ulkuspatienten leiden an einer Gastritis (48). Durch endoskopische Biopsie vor und nach medikamentöser Ulkustherapie (Bismuth, Carbenoxolon) wurde gesichert, daß die chronische Gastritis dem Ulkus vorangeht und nicht umgekehrt (48). Da die Endoskopie auch nach der Ulkusabheilung eine Gastritis ergab, kann man davon ausgehen, daß sie unabhängig vom Magenulkus auftritt (6a).

g) Muköse Schutzfaktoren

Der hochvisköse Schleim wirkt als Schutzfaktor gegen Säureangriff. Eine verminderte Mukusproduktion (z. B. durch Cortison, Aspirin, Indomethazin) könnte diesen Schutz aufheben (48, 170), obwohl Magenulkuspatienten nach Beobachtungen IPPOLITIs kein Defizit in der Schleimproduktion aufweisen (48). Dennoch wird die therapeutische Wirkung einiger Präparate, z.B. des Carbenoxolon auch ihrem Einfluß auf die Schleimproduktion zugeschrieben.

Carbenoxolon soll die Glykoproteinsynthese in der Mukosa steigern, daneben eine antipeptische Aktivität entwickeln und die Zellproliferation beschleunigen (48, 163).

Eine Zusammenfassung der therapeutischen Konsequenzen aus der Pathogenese des Ulcus ventriculi gibt DEMLING (22a):

Die Schlüsselfaktoren der Ulcusgenese sind: Aggressiver, saurer Magensaft, eine relativ oder absolut geschwächte Mukosabarriere, die von den H-Ionen durchdrungen wird und lokal schwache Gefäßnetze, die durch den H-Ionenangriff partiell oder total verschlossen wwrden. Die Folgen sind Nekrosen und Ulceration.

Aus dieser Pathogenese leiten sich folgende therapeutischen Maßnahmen ab:

1) Schwächung des aggressiven Magensaftes durch Anticholinergika, Antihistaminika vom Typ des Cimitidimes (H2-Rezeptorenblocker) und Sekretin
2) Abschwächung des Aggressors durch pufferungsfähige Diät, Antazida, Antipepsin und alkalisches Pankreassekret, welches ebenfalls durch Sekretin stimuliert wird.
3) Stärkung der Schleimbarriere durch Carbonoxolon, dem ebenfalls eine Sekretin-stimulierende Wirkung zugeschrieben wird, und die Verhütung ihrer Schwächung durch Vermeidung schädigender Medikamente, z.B. Kortikosteroide.
4) Versuch der Minderung der Gefäßempfindlichkeit gegen Thrombosierung.
5) Eine Steigerung der Magenmotilität, z.B. durch Metoclopramid, kann ebenfalls ein Ulkus günstig beeinflussen (163)

2. Ulcus duodeni

Das Ulcus duodeni ist die Krankheit der exzessiven Säuresekretion (48, 139).

Nicht unerwähnt bleiben sollte allerdings die Meinung BLUMs, der der Hypersekretion eine zwar große, aber nicht einzig ausschlaggebende Rolle bei der Ulkusgenese zuschreibt:

1) "Hypersekretion" kann nicht genau definiert werden. Normalwerte der Magensekretion haben selbst nach Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Körpergewicht wenig praktische Bedeutung.
2) Weniger als ein Fünftel aller Patienten mit Duodenalulkus sezernieren mehr Säure als Gesunde mit hoher Säuresekretion.
3) Es ist nicht voll geklärt, ob die Hypersekretion dem Ulkus vorausgeht, oder ob das Ulkus aufgrund einer Pylorusstenose die Hypersekretion verursacht.
4) Bei nachgewiesener Hypersekretion kommt es nur in einer kleinen Zahl der Fälle zur Ausbildung eines Ulcus duodeni (5b).

Folgende Faktoren werden als für die Hypersekretion maßgeblich beschrieben:

1) Parietalzellhyperplasie:

   Lange Zeit wurde die Vergrößerung der Zahl der Parietalzellen einem erhöhten Vagotonus zugeschrieben (25b). Die chirurgische Therapie einer Vagotomie war hier jedoch wenig erfolgreich, da durch sie die maximale Sekretionsrate des Magens nicht vermindert wurde (21, 139) und sie mit einer hohen Rezidivquote belastet war (120).

   Heute wird das bei Duodenalulkuspatienten erhöhte Serumgastrin als hormonales Stimulus hauptverantwortlich für die Parietalzellhyperplasie gesehen (48, 139).

2) Erhöhte Säureproduktion auf alle bekannten Stimuli:
   Therapieversuche erfolgen mit chirurgischer oder pharmakologischer Vagotomie (Hexamethonium, Atropin), welche die basale und maximale Säuresekretion - allerdings unspezifisch - hemmt (48).

3) Störung der Säureneutralisation
   Ihr wird von den Autoren eine nur untergeordnete Rolle bei der Ulkus-

pathogenese zugeschrieben (5b, 48), da die Bicarbonat-Sekretion aus dem Pankreas bei Duodenalulkuspatienten im allgemeinen nicht beeinträchtigt ist (48).

3. Exogene und endogene Risikofaktoren des Gastroduodenalulkus

GHEORGHIU zählt das Gastroduodenalulkus zu den dystrophen Erkrankungen, die durch die Zusammenwirkung einer Vielzahl von vaskulären (Arteriosklerose, Embolie), neurogenen (Streßulkus, neurogene Prozesse), mangelbedingten (Hungerulkus, Kriegsulkus) und medikamentösen Faktoren (Kortison, Antiphlogistika) zustandekommen (37b).

Die Wertung dieser Faktoren anhand der Literaturangaben als risikoerhöhend für die Ulkusentstehung wird im wesentlichen die Aufgabe dieser Arbeit sein.

Im folgenden wird kurz auf die bisherige Bewertung der Hauptfaktoren aufgrund der Literatur über die allgemeine Pathogenese des Gastroduodenalulkus eingegangen:

a) Medikamente

Bestimmte Medikamente können ein Gastroduodenalulkus nach sich ziehen, nach BLUMs Meinung sind sie sogar die Risikofaktoren mit der größten Bedeutung für die Ulkuspathogenese (5a). Zu ihnen zählen Aspirin, Indomethazin und wahrscheinlich auch Reserpin und Kortikosteroide (5a, b, 7, 42a, 145).

BOCK hält es bei der Ulkusdiagnostik für wertvoll, in der Anamnese gezielt nach etwaigem Medikamentengebrauch zu fragen (6a). Ulcera nach Tabletten (ab-) usus zählen zu den chron. Ulcera (170). Sie können aber auch akut auftreten und heilen ebenso schnell innerhalb einiger Tage ab, sobald die Noxe beseitigt ist (42a).

b) Genußmittel

Rauchen und Koffein haben mit hoher Wahrscheinlichkeit eine ulcerogene Wirkung (5a,b, 6a, b, 145, 163), wahrscheinlich aufgrund von Gefäßschädigungen im Intestinum, da auch andere z.T. dem Rauchen zugeschriebene Gefäßerkrankun-

gen (Coronarerkrankung, Sklerose der Aorta abdominalis) mit dem peptischen Ulkus positiv korreliert sind (168).

Die Bedeutung des Alkohols für die Ulkusgenese ist noch ungeklärt (6b, 163).

c) Hereditäre Faktoren

Das peptische Ulkus tritt innerhalb bestimmter Familien gehäuft unter Verwandten 1. Grades auf (5a, b, 145). Außerdem sprechen eine erhöhte Anfälligkeit der Blutgruppen-Sekretoren der Blutgruppe 0 und eine hohe Konkordanz bei monozygoten Zwillingen für eine genetisch fixierte Disposition zum Ulkusträger (5a, b).

STURDEVANT und BLUM allerdings halten den Einfluß einer gemeinsamen Umgebung für den Hauptfaktor bei der Ulkushäufung unter nahen Verwandten (5a, 145).

d) Das Ulkus als Krankheit der Persönlichkeit

DÖRR beschreibt den Magen als "Resonanzboden" menschlicher Gefühle. Der "Ulkuscharakter" ist seiner Ansicht nach gekennzeichnet durch hohe Strebsamkeit, Leistungswille, gesteigerte Empfindsamkeit, Mangel an innerer Wärme und Ausdrucksvermögen (23b). BOCK und STURDEVANT stellten fest, daß psychischer Streß die Ulkusentstehung begünstigt, allerdings nur auf dem Boden einer bereits bestehenden hohen Sekretionskapazität für Säure und Pepsin (145) bzw. einer Gastritis (6a, b).

Nach DELANEY (21) kann chronischer psychischer Streß zu einer Pylorusfehlfunktion mit ihren bereits geschilderten Konsequenzen führen (Gallereflux usw.). Auch SCHWAMBERGER konnte bei Personen, die psychischem Streß ausgesetzt waren, einen erhöhten duodeno-gastrischen Reflux nachweisen (131).

BOCK stellte eine erhöhte Ulkusinzidenz bei depressiven Personen, insbesondere Frauen, fest, vor allem bei starken Raucherinnen (6b). Bei diesen Patientinnen hält er deshalb den Einsatz von Antidepressiva in der Ulkustherapie sowie eine stärkere Beachtung des psychosozialen Hintergrunds der Krankheit in der Therapie für sinnvoll.

Wie widersprüchlich die Rolle psychischer Faktoren in der Literatur bisher beschrieben wurde, mag aus den Arbeiten von DELANEY und BLUM hervorgehen, die ich den bisher zitierten Autoren gegenüberstellen will.

Nach DELANEY ist die Frage nach der Rolle emotioneller Faktoren bei der Genese oder Ausprägung eines peptischen Geschwürs noch immer ungeklärt (21).

Obwohl das Ulkus als psychosomatische Krankheit bezeichnet wird, ist nach BLUM über die Rolle der Psyche bei der Ulkusentstehung fast nichts bekannt (5b).

e) Über das Ulkus als Zweitkrankheit verschiedener Erkrankungen wurde bereits im Abschnitt B II 2 berichtet. KIREEV sieht in der Behandlung der Grundkrankheit einen wesentlichen Bestandteil der Ulkustherapie (63).

f) Auf andere Risikofaktoren der Ulkuspathogenese wie akuter Streß nach Operationen, Verbrennungen, Traumen, Schock (23b), endokrine Faktoren z.B. Hyperparathyreoidismus (23b), sowie das Ulkus nach Lebererkrankungen (23b) wird in der allgemeinen Literatur zur Pathogenese des Gastroduodenalulkus nur andeutungsweise eingegangen.

Zu erwähnen wäre noch die Rolle von Nahrungsfaktoren bei der Pathogenese des peptischen Geschwürs.

BOCK (6b) und MALHOTRA (88) bringen sie mit dem Ulkus in Verbindung. MALHOTRA empfiehlt als Therapie die Vermeidung dieser Nahrungsfaktoren, ohne näher auf sie einzugehen (88).

C. FRAGESTELLUNG

I) Welche Risikofaktoren treten am häufigsten auf?
II) Welche Kombinationen von Risikofaktoren finden sich besonders häufig?
III) Besteht eine Altersabhängigkeit der Wirksamkeit von Risikofaktoren?
IV) Besteht eine geschlechtsspezifische Verschiebung von Risikofaktoren?

D. FRAGEBEANTWORTUNG

Erfassung der Arbeitsunterlagen, Art der Auswertung, Darstellungsverfahren und Konzentration der Ergebnisse, Fragebeantwortung und Ergebnisse ad

I. WELCHE RISIKOFAKTOREN TRETEN AM HÄUFIGSTEN AUF?

1. Endogene Risikofaktoren

a) Genetisch-hereditäre Fakten als Risikofaktoren

Peptische Geschwüre kommen in der Familie von Ulkuspatienten 2 - 5 mal häufiger vor als in der Familie von gesunden Kontrollgruppen (4, 52, 96a). Nach Untersuchung anderer Autoren haben zwischen 15 % und 61 % aller Ulkuspatienten ebenfalls Ulkusträger in der Verwandtschaft (52, 60, 77, 78, 117) gegenüber 3,5 % bei Kontrollpersonen (52). Die Differenz zwischen 15 % und 61 % erklärt sich aus der Tatsache, daß bei Kindern oder jugendlichen Ulkuspatienten in besonders hohem Prozentsatz eine positive Familienanamnese nachweisbar ist. Nach JIRASEK haben 61 % der unter 30jährigen Ulkuspatienten ulkuskranke Familienmitglieder (52). PURI (117) beschreibt bei 60 %, KARLSTRÖM (60) bei 47 % der Familienangehörigen ulkuskranker Kinder ebenfalls ein Ulkus. Bei Patienten der Altersgruppe zwischen 31 und 50 Jahren findet sich demgegenüber nur bei 25 % eine familiäre Häufung der Krankheit (52).

In manchen Familien tritt nach den Beobachtungen einiger Autoren das peptische Ulkus so gehäuft auf, daß man von regelrechten Ulkusfamilien sprechen kann (FORSTER (33) und andere Autoren ("Genetics of Duodenal Ulcer", Br. Med. Journal 6 Sep 75) berichten von Familien, in denen über 3 Generationen hin-

weg von 30 Familienmitgliedern mindestens 14 am Duodenalulkus erkrankten (160). Nach JIRASEK kommen 1 - 10 % aller Ulkuspatienten aus solchen Ulkusfamilien. Der gleiche Autor beobachtete in diesen Familien das gehäufte Auftreten nicht nur der Ulcera, sondern auch ihrer Komplikationen (52).

Infolge der Tatsache, daß Ulcera gehäuft in Familien über mehrere Generationen hinweg auftreten (33, 160), wird von den Autoren die Möglichkeit, daß die familiäre Ulkushäufung lediglich als gemeinsame Antwort auf bestimmte gleichartige Umweltreize hin auftritt, als relativ gering eingeschätzt.

Unter den betroffenen Familienangehörigen von Ulkuspatienten sind die Eltern 4mal so oft, die Geschwister 2 - 2,5mal so oft wie in der Normalbevölkerung und die eigenen Kinder zu 20 % Ulkusträger (52). Dabei sind die männlichen Verwandten erheblich häufiger betroffen als die weiblichen. Nach JIRASEK (52) und KARLSTRÖM (60) entwickelten Väter bzw. Brüder von Ulkuspatienten doppelt so häufig ein Ulkus wie Mütter bzw. Schwestern. MONSON berichtet, daß Söhne von Ulkuspatienten gehäuft ebenfalls Ulcera entwickeln, Töchter dagegen nicht (96a). KUBICKOVA beobachtete, daß Verwandte von weiblichen Ulkuspatienten signifikant häufiger am Ulkus erkranken, als die Angehörigen von männlichen Patienten (77).

Während JIRASEK (52) eine familiäre Ulkushäufung unter Angehörigen von Patienten sowohl mit Ulkus duodeni als auch mit Ulcus ventriculi und sogar die Lokalisation der Ulcera bei Verwandten als streng übereinstimmend beschreibt, weisen andere Autoren familiäre Häufung nur beim Duodenalulkus nach. So kam FORSTER zu dem Ergebnis, daß bei 40 % der Patienten mit Ulcus duodeni eine positive Familienanamnese vorliegt, beim Magengeschwür nur in 20 % der Fälle, bei der gesunden Kontrollperson demgegenüber in 23 % (33). Auch MONSON konnte nur bei Verwandten von Duodenalulkuspatienten eine Ulkushäufung erkennen (96a).

In einem Punkt kommen die Autoren jedoch zum gleichen Ergebnis: Angehörige von Magenulkuspatienten entwickeln selbst ebenfalls Magenulcera, Duodenalulkuspatienten haben in der Verwandtschaft ebenfalls fast nur Patienten mit Ulcus duodeni (33, 52, 96a).

Weitere Unterstützung findet die These einer genetischen Disposition zum Ulkusträger durch die Zwillingsforschung von FORSTER (33) und EBERHARD (28). EBERHARD, der Ulkuspatienten unter anderem auf ihre Persönlichkeit, psychische Struktur, Einfluß von Streßsituationen usw. hin untersuchte, kam zu dem Schluß, daß der wichtigste Faktor in der Ätiologie des peptischen Ulkus eine hereditäre Veranlagung ist. Je größer ihr Einfluß, desto mehr stehen andere exogene und endogene Einflüsse bei der Genese zurück (28). Eim einzelnen kam EBERHARD aufgrund seiner Untersuchung an mono- und dizygoten Zwillingen zu folgenden Ergebnissen:

Von 78 Paaren dizygoter Zwillinge waren nur 14,1 % konkordant hinsichtlich eines Ulkus. (Auch FORSTER beobachtete, daß von dizygoten Zwillingen nur dann beide am Ulkus erkranken, wenn sie gleichen exogenen Einflüssen wie z.B. derselben häuslichen Umgebung ausgesetzt sind. Bei verschiedener Umgebung fehlt jede Übereinstimmung hinsichtlich einer gemeinsamen Erkrankung (33)). 34 Paare monozygoter Zwillinge wiesen nach EBERHARDs Untersuchungen eine Konkordanz von 50 % auf. Die monozygoten Zwillinge erkrankten in einem signifikant niedrigeren Lebensalter als die Dizygoten. In 4/5 der Fälle entwickelte sich das Ulkus vor dem 30. Lebensjahr, die Hälfte der Patienten erkrankten im Kindes- oder Jugendalter. In über 70 % der Fälle zeigten die erkrankten Zwillinge eine positive Familienanamnese.

Daher postuliert EBERHARD die Existenz von mindestens 2 Formen des peptischen Ulkus: Ein Typ ist eng gebunden an genetische Faktoren; hier tritt das Ulkus bereits im frühen Lebensalter auf. Der andere Ulkustyp zeigt eine größere Unabhängigkeit von hereditären Faktoren und ist dadurch dem Einfluß anderer ätiologischer Faktoren zugängig (28).

Ein letztes in der Literatur angeführtes Argument für die hereditäre Disposition der Ulkuskrankheit ist ihre Koinzidenz zu einigen anderen angeborenen Krankheiten und physiologisch-konstitutionellen Faktoren. Über die enge Beziehung zwischen dem peptischen Ulkus und der Blutgruppe 0 sowie dem Sekretionsstatus wird noch berichtet werden.

KAISER (58a) beobachtete eine Häufung von Ulcera bei der Polyendokrinen Adenomatose, während JIRASEK bei der autosomal recessiv vererbten Mucovis-

cidose peptische Ulcera 10mal so häufig nachwies wie in der Normalbevölkerung (52). Einen Zusammenhang auf pathophysiologischer Grundlage zwischen dem Auftreten einiger angeborenen Anomalien und dem peptischen Geschwür sieht NAYLOR: Die von ihm angeführten Leiden wie Pankreas anulare, hypertrophe Pylorusstenose oder Kompression des Duodenums durch äußeren Gefäßdruck, haben eines gemeinsam zur Folge: Den (Beinahe-) Verschluß des Duodenums. Durch die Obstruktion wird eine Erhöhung des Serumgastrinspiegels provoziert, der wiederum einen Anstieg der Magensäure mit Gefahr einer Erosion nach sich zieht. (Die häufigste Komplikation des Pankreas anulare ist das peptische Ulkus in 43 % aller Fälle (100)).

Interessant dürfte vielleicht sein, daß 70 % dieser Patienten die Symptome eines Ulkus erst im Alter über 50 Jahre zeigen und nur 25 % in der Kindheit.

Aus all den genannten Fakten, ebenso wie aus der Geschlechterverteilung des peptischen Ulkus (Männer : Frauen = 4 : 1), versuchen einige Autoren eine Gesetzmäßigkeit der Heredität abzuleiten:

Nach Ansicht von JIRASEK sind zwei grundlegende Elemente verantwortlich für die Ulkusgenese.

Ein konstitutionell-hereditäres "Fundament" und dazu spezifische oder unspezifische Faktoren der Umgebung. Das Ulkus ist stets das Produkt einer Kombination dieser beiden Grundfaktoren. Die Expressivität der einzelnen Faktoren und die Wertigkeit gegeneinander ist individuell verschieden. Nur in Ausnahmefällen tritt das peptische Ulkus als Ergebnis eines der beiden Hauptfaktoren auf (52).

Die genetische Anlage zum peptischen Ulkus wird als ein Komplex disponierender Faktoren autosomal vererbt. Die Penetranz dieser genetischen Veranlagung wird stark beeinflußt von Alter, Geschlecht und exogenen Faktoren (52). Das weibliche Geschlecht hat einen hemmenden Einfluß auf die Penetranz der Krankheit im Phänotyp. Frauen bekommen ein Ulkus dann, wenn eine dichtere Kumulation exogener ätiologischer Faktoren auftritt als bei Männern (52). JIRASEK (52) findet Unterstützung bei KUBICKOVA (77), der das Ulkus als Ergebnis einer familiären Disposition allerdings ohne direkte Vererblichkeit sieht, die sich durch einige genetisch fixierte Merkmale morphologischer, biochemischer oder funktioneller Natur wie z.B. der Häufung der Blutgruppe 0 bei Ulkuspatienten äußert. Auch dieser

Autor ist der Ansicht, daß bei Frauen eine höhere genetische Disposition für die Manifestation eines Ulkus nötig ist. Diese spiegelt sich seiner Meinung nach darin wieder, daß weibliche Verwandte von Ulkuspatienten erheblich seltener erkranken als männliche, andererseits aber Verwandte von weiblichen Ulkuspatienten häufiger betroffen sind als Verwandte von männlichen Patienten (77).

LAMBERT schließlich sieht die Empfänglichkeit für ein peptisches Ulkus basierend auf einer multifaktoriellen Vererbung. Unter den Genen, die die Empfänglichkeit für ein peptisches Ulkus bestimmen, befinden sich u.a. die für die ABO-Antigene und den Sekretionsstatus verantwortlichen Gene (78).

Den Versuch, die Heredität des peptischen Ulkus auf eine pathophysiologische Grundlage zu stellen, unternehmen DEMLING und KAISER. KAISER sieht den Grund für die familiäre Häufung bei Ulkusträgern in einer vererbten qualitativen und quantitativen Änderung des Magenschleims und der sich daraus ergebenden Resistenzminderung. Als Alternativmöglichkeit zieht er eine genetisch fixierte Hyperplasie der Parietalzellen in Betracht mit gesteigerter Gastrin- und Säureproduktion (58a).

Eine ähnliche Erklärung gibt DEMLING: Er sieht die Rolle der Erbanlage bei der Ulkusgenese darin, daß die aggressiven bzw. protektiven Faktoren durch die Gene beeinflußt werden (22c, e).

b) Blut(-gruppen) und peptisches Ulkus

Wie bereits im Abschnitt "Genetisch-hereditäre Faktoren" kurz erwähnt, wird in der Literatur die statistisch gesicherte Korrelation zwischen Ulcus duodeni und der Blutgruppe 0 (99) auch als Beweis für die genetische Anlage zur Entstehung eines peptischen Geschwüres gewertet (22c, e, 77, 78, 96b). Alle zitierten Autoren sind sich über die gehäufte Inzidenz vor allem des Duodenalulkus (69, 77, 78, 99, 104), aber auch des Magenulkus (52, 151) oder einer Kombination der beiden (52, 151) bei Personen mit Blutgruppe 0 einig. Nach KLEMPA (69) und BLUEMER (4) liegt die Häufigkeit der Blutgruppe 0 bei Ulkuspatienten um 7,8 % (4) - 10 % (69) höher als in der Normalbevölkerung. LAMBERT (78) und JIRASEK (52) halten die Chance für eine Person der Blutgruppe 0, an einem Duodenalulkus zu erkranken, um 35 - 40 % höher als für eine Person der Blutgruppe A, B oder AB.

Über die Assoziation der Blutgruppe A zum peptischen Geschwür werden in der Literatur gegensätzliche Standpunkte vertreten: Während KUBICKOVA eine Häufung von Duodenalulcera bei Personen der Blutgruppe 0 auf Kosten der Blutgruppe A beschreibt (77), stellte KLEMPA eine Assoziation auch der Blutgruppe A sowohl zum Magen- als auch zum Duodenalulkus fest (69).

Neben dem gehäuften Auftreten des peptischen Ulkus bei Personen der Blutgruppe 0 scheinen auch die Ulkuskomplikationen wie Perforation, Blutung und erhöhte Rezidivgefahr besonders häufig zu sein (52, 151).

Noch deutlicher als die Assoziation zwischen Ulkus und einer bestimmten Blutgruppe ist nach Ansicht vieler Autoren der Zusammenhang zwischen peptischem Geschwür und dem Sekretionsstatus ausgeprägt. Der Sekretionsstatus beschreibt die Fähigkeit oder Unfähigkeit, die Blutgruppenantigene A, B oder H (= 0-Antigene) im Speichel bzw. Magen-Darmkanal zu sezernieren (22e, 78). Nichtsekretoren, in deren Speichel oder Magensaft ABH (=0) -Antigen fehlt, entwikkeln häufiger ein Ulkus als Sekretoren (22e, 69). Dabei scheint sich die "ulcerogene" Wirkung von Nichtsekretion und Blutgruppe 0 zu addieren; dem Sekretionsstatus wird allerdings die größere Bedeutung beigemessen (69). Nach LAMBERT sind Nichtsekretoren um 50 % empfänglicher für ein Ulcus duodeni als Sekretoren (78). Im einzelnen bieten sich die Chancen für die Entstehung eines Duodenalulkus bei Sekretoren bzw. Nicht-Sekretoren wie folgt: Wenn man A, B und AB-Sekretoren als "nicht-empfänglich" für ein peptisches Ulkus setzt, sind O-Sekretoren zu 29 % empfindlich, A, B und AB-Nicht-Sekretoren zu 49 %, 0-Nicht-Sekretoren zu 149 %. Ähnliche Verhältnisse gelten auch beim Ulkus des Magens (78).

Wie oben erwähnt, ist den meisten Autoren der Zusammenhang zwischen der Blutgruppe 0 und negativem Sekretionsstatus einerseits und dem peptischen Ulkus andererseits Beweis für die hereditäre Veranlagung zum Ulkusträger (22e, 77, 96b). Einige Autoren jedoch unternehmen auch den Versuch einer pathophysiologischen Erklärung dieser Koinzidenz:

Die Ulkusentstehung bei Patienten der Blutgruppe 0 ist unabhängig von der Säuresekretion (78, 104), da sich in diesem Patientenkreis sowohl Hyper- als auch Hyposekretoren befinden. Nach LAMBERT besteht ein Zusammenhang zwischen

den Blutgruppensubstanzen und dem Grad der Schutzwirkung der Magenmukosa durch intestinale Glycoproteine (78). Die serologische Spezifikation, die Struktur der Mukosa und damit ihre Schutzfunktion stehen bis zu einem gewissen Grad unter der Kontrolle der gleichen Gene, die für die ABO-Blutgruppen zuständig sind (78).

KLEMPA räumt auch die Möglichkeit eines zufälligen Zusammentreffens der Blutgruppe 0 mit dem Ulcus duodeni ein. In bestimmten Bevölkerungsgruppen konnte er eine hohe Ulkusfrequenz ebenso wie eine dichte Anhäufung der Blutgruppe 0 feststellen, ohne daß seiner Ansicht nach die beiden Faktoren in einem kausalen Zusammenhang stehen (69).

Am Schluß des Kapitels über die Verbindung von peptischem Geschwür mit bestimmten Bestandteilen des Blutes möchte ich auf den von HARTWICH beschriebenen Zusammenhang zwischen Duodenalulkus und Polyglobulie hinweisen. Nach HARTWICH findet sich bei 10 % der Patienten mit Ulcus duodeni im Gegensatz zum Magenulkus eine Erhöhung der Erythrozyten und Hb-Werte. Eine kausale Erklärung gibt der Autor nicht (45).

c) Immunreaktionen als Risikofaktor der Ulkusgenese

Eine interessante, wenn auch in der Literatur kaum aufgegriffene Theorie zur Ulkusentstehung wirft BAENKLER auf: Seiner Ansicht nach könnte bei Duodenalulkuspatienten eine spezifische immunologische Disposition gegen Sekretin bestehen (2). Sekretin führt zu einer Bicarbonatsekretion im Pankreas und damit Säureneutralisation im Duodenum. Eine verminderte Sekretinfreisetzung würde demnach eine unzureichende Neutralisation der Säure nachziehen. Eine für das Sekretindefizit verantwortliche Reaktion könnte nach Ansicht des Autors die Bildung von Sekretin-Antikörpern der Ig E-Typen infolge immunologischer Mechanismen sein (2).

2. Das peptische Ulkus als psychosomatische Erkrankung

Zwischen dem Kapitel über genetisch-hereditäre Faktoren als typisch endogene Risikofaktoren und dem Abschnitt über "Streß" als meistbewerteter exogener Risikofaktor muß das Ulkus als psychosomatische Erkrankung stehen,

als exogen-endogen induzierte Krankheit.

Von manchen Autoren (4, 76, 122, 169) wird das Magen-Duodenalulkus als die klassische psychosomatische Krankheit beschrieben: "Das peptische Geschwür gilt als ein körperliches Symptom im Rahmen eines übergeordneten psychosomatischen Simultangeschehens" (4).

Damit sind jene Entwicklungen von Magen- bzw. Duodenalgeschwüren gemeint, die im Zusammenhang mit bestimmten belastenden Situationen bei bestimmten Menschen entstehen, die durch ihre Persönlichkeitsstruktur und Lebensgeschichte (psycho-soziale und körperliche Entwicklung) zu dieser Form der Erlebnisverarbeitung mit zugeordneten Störungen des Magen-Darm-Traktes besonders disponiert sind (107b, 169).

Die Persönlichkeit und Lebensgeschichte eines Menschen können also zu Risikofaktoren für das Entstehen eines Ulkus werden; Störungen in den Antriebsbereichen des rezeptiv und aktiv einverleibenden Erlebens und Verhaltens stellen sich in einer psychosomatischen Organsprache dar, als die die Störungen des Magen-Darm-Traktes letztlich aufzufassen sind.

FORSTER (33) hält die konflikthafte Verarbeitung schwieriger Umweltsituationen für potentielle Auslösefaktoren des peptischen Geschwürs. Nur diejenigen Personen fühlen sich durch eine bestimmte Umweltsituation belastet, die wegen der konflikthaften Verarbeitung darunter leiden. Wenn keine Konfliktsituation vorliegt, wird die Belastung ohne Folgen ertragen. Nicht jeder Mensch empfindet bei gleicher Umweltsituation die gleiche psychische Belastung. Nach FORSTERs Ansicht ist demnach weniger das moderne hektische Leben an sich als exogene Noxe für die Geschwürsentstehung verantwortlich, sondern entscheidend ist die konflikthafte Verarbeitung individueller Probleme.

Bei einer Ulkuspersönlichkeit wirken Konfliktsituationen und Emotionen, die an sich ubiquitär sind und im Leben eines jeden Menschen vorkommen, dann krankheitsauslösend, wenn sie auf einen Grundkonflikt einer Persönlichkeit treffen. Für die Ulkuskrankheit wird postuliert, daß es sich um einen Grundkonflikt auf der oralen Ebene handelt, die in der frühkindlichen Entwicklung entstand und dauerhaft zu einer gestörten, eingeengten Verarbeitung des oralen Erlebnisbereichs führt (107).

Krankheitsmanifestierende Konflikte führen zu einer Regression auf frühere, orale Stufen = orale Regression (4, 107b, 140). Die introjizierte Mutter saugt, beißt und verdaut den Patienten von innen heraus (140). BLÜMER (4) sieht die Ursache der oralen Regression im möglichen Verhalten der Mutter eines Säuglings mit angeborener Magen-Hypersekretion zu ihrem Kind begründet. Ein Säugling mit angeborener Hypersekretion antwortet auf Fütterung möglicherweise nicht mit demselben Grad der Entspannung und Sättigung wie das Kind mit normaler Sekretion. Die stillende Mutter mag unter diesen Umständen nach der offensichtlich erfolglosen Fütterung mit Enttäuschung und Unbehagen reagieren. Je nach psychischer Konstitution der Mutter kann sich das Gefühl einstellen, ein unersättliches, abweisendes Kind zu haben. Es kann in Abhängigkeit von der kindlichen und mütterlichen Verfassung ein Zirkel gegenseitiger Enttäuschung entstehen, der für ein Kleinkind traumatischen Charakter annehmen und später zur Intensivierung und Chronifizierung oraler Wünsche führen kann.

Wie sieht nun die Ulkuspersönlichkeit aus? Welche Charakterzüge, bzw. welche Fakten der Lebensgeschichte prädisponieren einen Menschen zum Ulkuspatienten? OVERBECK (107b) teilt die Persönlichkeit des Ulkuskranken ein in

1) den aktiven pseudo-unabhängigen Ulkuskranken
2) den passiv-abhängigen Typ und
3) die acting-out-group.

Im einzelnen scheinen folgende Charaktereigenschaften einen Menschen zur Ulkuspersönlichkeit zu bestimmen: Der Ulkuskranke wird als perfektionistisch, unter einem ständigen Leistungszwang stehend, beschrieben (22b). Ulkuspatienten sind oft empfindlich, leicht verletzbar, gehemmt, unsicher, aber auch ehrgeizig, übererregbar und krankhaft geltungssüchtig. Im mitmenschlichen Erleben zeigen sich oft triebhafte Ungeduld, latenter Neid, Ansprüchlichkeit und hochgespannte Erwartungen mit der Neigung, sich bei kleinen Frustrationen mit Enttäuschungs- und Ärgerreaktionen zurückzuziehen (107b).

BLÜMER (4) stellte mit Hilfe des Gießen-Tests bei Ulkus-Trägern im Vergleich zur standardisierten Population folgende signifikanten Besonderheiten fest: Die Ulkuspatienten waren ängstlich-depressiver, ungeduldiger, aggressiver bei gleichzeitig ausgepräger Korrektheit und großem Gewissensdruck.

Die Ulkuspersönlichkeit stellt an sich selbst Ansprüche, denen sie nicht gewachsen ist. Der Ulkuspatient reibt sich auf, indem er sich innerlich gegen eine als hemmend und unterdrückend erlebte Welt auflehnt (76, 169).

OVERBECK (107a) erwähnt in diesem Zusammenhang, daß bei jungen wehrpflichtigen Soldaten (19 - 23 Jahre) die durch den Militärdienst hervorgerufenen Haltungen weitgehend übereinstimmen mit den in der Literatur für die Magen- und Duodenalulkuspatienten spezifisch beschriebenen Persönlichkeitsmerkmalen. Es sind dies die depressive Haltung der befragten Wehrpflichtigen, ihre Neigung, Ärger in sich hineinzufressen, Zeichen von Ungeduld und starke Abhängigkeit der seelischen Verfassung von äußeren Umständen. Diese Merkmale fanden sich nicht nur bei ulkuskranken, sondern auch, einzig bedingt durch den Faktor Militärdienst, bei magengesunden Wehrpflichtigen. Bei dieser Untersuchung wiesen ebenfalls die älteren Zeitsoldaten (28 - 45 Jahre) die gleichen Charakterzüge auf, die auch für gleichaltrige Ulkusträger als typisch gelten: Diese Patientengruppe ist deutlich daran interessiert, andere zu lenken und zu übertreffen; Konkurrenzstreben, Geltungsbedürfnis und Ehrgeizproblematik sind typisch für diese Altersstufe (4, 107a). Ferner zeigt die Studie, daß unter Wehrpflichtigen mit Abitur erheblich weniger Ulkusträger sind als unter Nichtabiturienten (107a). Er erklärt dies ebenso wie POLEDNAK (114), daß es den Nichtabiturienten in höherem Maß an der Fähigkeit mangelt, Spannungen auf psychischer Ebene durch Phantasietätigkeit zu verarbeiten, sie mit anderen verbal auszutragen, und so freundschaftlichen oder aggressiven Gefühlen Ausdruck zu verleihen (107a).

Bei der Untersuchung der Lebensgeschichte von Ulkuskranken stellte POLEDNAK fest, daß diese Patienten im Durchschnitt den Vater früher verloren als die gesunden Probanden einer Kontrollgruppe; dagegen verstarb bei den Gesunden die Mutter im Durchschnitt eher als bei Ulkusträgern (114).

Auch MONSON (96b) hält den frühen Verlust des Vaters für einen verantwortlichen Faktor beim gehäuften Auftreten des Gastroduodenalulkus. Nach seinen Untersuchungen war der Vater bei 12,7 % der Ulkuspatient vor dem 20. Lebensjahr der Patienten gestorben; bei gesunden Kontrollpersonen lag die Zahl erheblich niedriger (8,1 %).

Außer dem frühen Verlust des Vaters scheint auch die Größe der Familie positiv mit dem gehäuften Auftreten des Ulkus zu korrelieren. Patienter, die aus kinderreichen Familien stammten (5 Geschwister und mehr) erkrankten häufiger am peptischen Ulkus als Personen mit 2 - 4 Geschwistern (76b).

Weiterhin beobachtete OVERBECK (107b) eine erhöhte Ulkusinzidenz bei Personen, die aus Gemeinschaften, die ihnen zuvor Geborgenheit geboten hatten, ausgeschieden wurden. Diese Personen, z.B. Heimatvertriebene, Flüchtlinge, Auswanderer, aber auch geschiedene Ehepartner, berufliche oder gesellschaftliche Aufsteiger, die sozial isoliert sind, erleiden einen Objektverlust, dem bei der entwicklungspsychologisch bedingten extremen Abhängigkeit des Menschen von anderen Personen eine gravierende Bedeutung zukommt. Als determinierend für das Ausmaß der - durch erhöhte Gastrin-HCl-Pepsin-Sekretion letztlich ulcerogen wirkenden - Affekte von Hilflosigkeit, Hoffnungslosigkeit und Angst im Fall des Objektverlustes und für die Stärke der psychosomatischen Reaktionen werden allerdings die Vorerfahrungen der frühen Kindheit, vor allem mit der Mutter, angegeben (76, 107b).

Das Ulkus als psychosomatische Erkrankung tritt nach Ansicht einiger Autoren auch im Zusammenhang mit einigen psychiatrischen Erkrankungen auf.

SPIEGELBERG stellte bei willkürlich ausgewählten Ulkuspatienten zu 10 % neurotische Strukturen fest und bei etwa 12 % endogene Psychosen (140). PFEIFFER (109) entdeckte bei Ulkuspatienten eine Häufung neurotischer Zustände, insbesondere Angstneurosen.

Diese Angabe wird durch v. KRESS bestätigt, der bei Ulkuskranken durch die Exploration oft das Vorhandensein tiefenpsychologisch zu ermittelnder frühkindlicher Schäden als die Wurzel einer neurotischen Persönlichkeitsstruktur feststellte (76).

RITTER beschreibt eine auffallende Ulkushäufigkeit zu Zeiten manischer Zustände der Patienten (122). Vor allem bei Frauen scheinen Streß und Depression eine Rolle als Risikofaktoren zu spielen. Von 70 Frauen zwischen 22 und 86 Jahren (Durchschnitt 54 Jahre) mit Magenulkus waren nur 2 nicht depressiv gestimmt oder hatten psychische Streßsituationen zu meistern (6b).

Bei psychisch auffälligen Kindern mit neurovegetativer Hyperreagibilität beschreibt RITTER bei 65 % der Untersuchten röntgenologisch faßbare Veränderungen am Magen-Darm-Trakt u.a. wegen eines Ulcus ventriculi oder duodeni (122).

Zusammenfassend sei zum Schluß dieses Kapitels die Charakterisierung von Ulkuspatienten, die OVERBECK (107b) erstellt hat, zitiert. Sie umfaßt die wesentlichen in der Literatur beschriebenen Persönlichkeitsstrukturen, Objektbeziehungen und Charaktereigenschaften der Ulkusträger und teilt ein in:

1) Der psychisch gesunde Ulkuskranke
   Persönlichkeiten mit guten Ich-Funktionen und stabilen Objektbeziehungen, die bei massiver, unspezifischer oder spezifischer (aus dem oralen Erlebensbereich stammenden) psychosozialen Belastung unter starker Ich-Regression und Resomatisierung bei gewisser Disposition des Magens an einem Ulkus als einer einmaligen psychosomatischen Reaktion erkranken.

2) Der charakterneurotische Ulkuskranke
   Die charakterneurotischen Ulkuskranken mit pseudo-unabhängigen Reaktionsbildungen oder zwanghaft-depressiven Zügen mit den auch für ihre Umgebung spürbaren oralen Konflikten (z.B. der aggressive Spannung verbreitende "leitende Angestellte"), die schließlich bei chronischem Verlauf unter besonderen Erlebnissen einer Kränkung, einer Versagung, eines Liebesverlustes nach zweiphasiger Verdrängung mit einem Ulkus dekompensieren.

3) Der soziopathische Ulkuskranke
   Die ich-schwachen, passiv-abhängigen Patienten mit extremer Objektangewiesenheit, die zu Triebdurchbrüchen oder paranoidquerulatorischer Verhaltensweise neigen, die ihre oralen Konflikte auch als "asoziale Patienten" (z.B. ulkuskranke Alkoholiker, Rentenneurotiker) agieren, schon bei kleinen äußeren Versagen an Liebe und Zuwendung erkranken, und deren Magen-Darmstörung als ein ihren psychischen Bedürfnissen entsprechender Organmodus oder physiologisches Korrelat verständlich erscheint.

4) Der "psychosomatische" Ulkuskranke

Die ausdruckslosen, phantasiearmen Persönlichkeiten, die eigentümlich starr und mechanistisch in Lebensweise und Objektbeziehungen erscheinen, die auch im Untersucher das Gefühl der völligen Beziehungsleere erzeugen, im Mitmenschen nur sich selber zu sehen vermögen, und die bei unspezifischen Belastungen und Krisen (oft jedoch im Zusammenhang mit einem Objektverlust) habituell psychosomatisch reagieren. Häufig kommt es neben der Ulkuserkrankung auch zu anderen psychosomatischen Störungen, wie Fieberreaktionen, Herzbeschwerden, Rheumatismus, Tuberkulose etc. Weiterhin findet man bei solchen Patienten gehäuft Unfälle und Operationen.

5) Der "normopathische" Ulkuskranke

Die extrem auf Verhaltensnormalität bedachten, überangepaßten Ulkuskranken mit deutlichen Ich-Einschränkungen aufgrund starker Verleugnungstechniken (z.B. gegenüber der Realität und dem eigenen Erschöpfungszustand und körperlichem Befinden), die sich als Arbeiter oder kleine Angestellte meist mit doppel-beruflicher Tätigkeit in einem chronisch autodestruktiven, streßähnlichen Überbelastungszustand befinden, aus dem heraus sie dann häufig mit foudroyanter Ulkussymptomatik erkranken.

3. Exogene Risikofaktoren

Streß als Risikofaktor

Der Begriff "Streß" wird als Risikofaktor für die Entstehung eines Gastroduodenalulkus zweimal definiert:

A) Streß als schwere, meist akut auftretende, oft einmalige Belastung des Organismus von außen in Form einer Operation, einer Verbrennung, eines Trauma usw.

B) als chronisch einwirkende Belastung psychischer Art.

Zu A)

Das Streßulkus als Folge eines den Organismus stark belastenden Ereignisses wird auch als perakutes Ulkus bezeichnet, da es innerhalb weniger Stunden bis 2 Wochen nach dem Streßereignis auftritt (22c, 83b) mit einem Inzidenzgipfel am 4. und 5. Tag (24, 62, 119). Perakute Ulcera treten sehr oft multipel auf (30, 72, 83b). Die bevorzugten Lokalisationen sind - je nach der Art des Streßereignisses - Duodenum und Magencorpus an der kleinen Kurvatur (30).

Kennzeichnend für das perakute Ulkus ist seine Symtomenarmut (62, 129). Nach Beobachtungen von REDING (119) verliefen von den autoptisch nachgewiesenen Gastroduodenalulcera 56,8 % symptomlos. Die Diagnose Streßulkus wird daher im allgemeinen erst nach Auftreten von Komplikationen wie Blutung und Perforation gestellt (24, 83b).

Welche sind nun die ätiologischen Faktoren, die einem perakuten Ulkus unterliegen?

WANGENSTEEN (153) teilt ein in

1) Das Streßulkus per se
2) Das Curling-Ulkus
3) Das Cushing-Ulkus
4) Das Steroidulkus

Zu 1)

Unter die Bezeichnung Streßulkus sind die Gastroduodenalulcera subsummiert, die nach schweren Operationen, Intensivbehandlung, Traumata, insbesondere auch Kriegsverletzungen, Frakturen, Myocardinfarkt, schwerem Schock oder auch nach Röntgenbestrahlung auftreten (24, 30, 68, 72, 73, 97a, 119, 127b, 129, 153). Die Inzidenz eines Streßulkus nach multiplen Traumen etc. ist sehr hoch. Sie bewegt sich den Literaturangaben zufolge zwischen 8 % (24, 73, 119, 127b, 129) bis zu annähernd 100 % der Patienten. Gastroduodenale Ulcerationen manifestieren sich in direkter Proportion zum Schweregrad der körperlichen Belastung (24). Untersuchungen von KONRAD an operierten Patienten ergaben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Größe des operativen Eingriffs und der Zunahme der Mucosadefekte im Magen und Zwölffingerdarm (73). KLIMPEL fand

dagegen in seinen Untersuchungen, daß die Größe der operativen Belastung keinen Einfluß auf die Salzsäuresekretion hat. Dagegen stellte er einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Höhe des Beatmungsdrucks bei moderner Intubationsnarkose mit kontrollierter Beatmung und der Salzsäureproduktion fest (70). Auch MOODY fand eine hohe Ulkusinzidenz nur bei schwerstgeschädigten Patienten (97a).

Im folgenden sollen anhand der Literaturangaben kurz die wahrscheinlichen pathogenetischen Mechanismen, die zum Streßulkus führen, erläutert werden:

Der auf das Zentralnervensystem einwirkende Streßreiz kann auf 2 Wegen wirksam werden: Vom hinteren Hypothalamus aus erfolgt eine Hypophysenvorderlappenerregung mit ACTH-Ausschüttung und Anstieg des Cortisolspiegels im Blut. Dieser Hyperkortizismus, der sich bei jedem größeren chirurgischen Eingriff ausbildet, geht normalerweise schnell wieder auf Normalwerte zurück. Beim Auftreten postoperativer Komplikationen oder auch bei Intensivpatienten kann der hohe Cortisolspiegel bestehen bleiben (30, 72, 119). Streßbedingte Erregung des vorderen Hypothalamus bewirkt einen erhöhten Vagotonus. Der Vagusreizung folgt die Sekretion eines aggressiven, stark sauren und pepsinhaltigen Magensaftes. Gleichzeitig wird durch die Kortikosteroide die Gesamtsekretion sowie die Schutzqualität des Magenschleims gemindert infolge Abnahme der Viskosität und des Gehalts an N-Acetylaminsäure (30, 153). Die Mucosa wird hierdurch anfällig für den direkten Angriff der Magensäure und des in den Magen zurückfließenden gallehaltigen Duodenalsaftes (97a, b, 119, 153, 159). Der Reflux des Duodenalsaftes ist nach den Messungen von HAMZA, LAMBLING, SCHWAMBERGER und ZINNER in psychischen und physischen Streß-Situationen gesteigert (44, 79, 131, 159).

Der zweite und wahrscheinlich wesentlichste Faktor bei der Entstehung des peptischen Ulkus ist die Minderdurchblutung der Magenschleimhaut.

Magen und Darm gehören zu den sogenannten Schockorganen. Insbesondere an der Schleimhaut muß sich deshalb eine Ischämie der terminalen Strombahn besonders auswirken (72, 129). Nach den mikroskopischen Befunden scheinen Erosionen überwiegend oder ausschließlich Folge von Mikrozirkulationsstörungen der Magen- und Duodenalwand zu sein. Die Minderdurchblutung der Magenschleimhaut wird

nach Ansicht von FAHRLÄNDER und KOELSCH im wesentlichen durch Eröffnung arteriovenöser Kurzschlüsse hervorgerufen (30, 72). Wahrscheinlich spielen diese arteriovenösen Kurzschlüsse und die daraus resultierende Schleimhautischämie auch eine Rolle bei den Erosionen und Geschwüren, die nach psychischem Streß entstehen.

Nach DEMLING (22c) verursachen seelische und körperliche Belastungen wie (Hirn-) Traumen, chirurgische Eingriffe oder plötzliche Temperaturveränderungen eine lokale Durchblutungsstörung an der Magenschleimhaut und eine Minderung des Regenerationsvermögens der Epithelzellen. Die zentrale resistenzmindernde Funktion dürfte in diesem Fall dem Schock mit Kapillarstase, Diapedese und Defektbildung der Mukosa zukommen. Außerdem werden unter Belastung Glucocorticoide vermehrt ausgeschieden; sie setzen die Viskosität des Magenschleims herab und stimulieren des Wachstum der Parietalzellen.

Auch andere Autoren messen dem Volumenmangelschock bei der Genese des peptischen Ulkus entscheidende Bedeutung zu (97a, 119, 153).

WANGENSTEEN und MOODY beobachteten eine enge Beziehung zwischen hämorrhagischem, septischem oder cardialem Schock und nachfolgender Entwicklung eines Streßulkus (97a, 153). REDING (119) stellte bei einem Großteil der Patienten mit Streßulkus einen ein- oder mehrmaligen, dem Ulkus vorangegangenen Volumenmangelschock intra- oder postoperativ, traumatisch oder anderweitig bedingt, fest. Seiner Ansicht nach fließt das Blut im Schock über arteriovenöse Anastomosen am Kapillarnetz der Mukosa vorbei. Die hierdurch entstandene Mukosaischämie kann zu kleinen Schleimhauterosionen führen, aus welchen sich Geschwüre entwickeln.

Der dritte pathogenetische Faktor für die Entstehung eines Streßulkus ist die Durchbrechung der Mukosabarriere. Die Mukosabarriere ist eine Eigenschaft der Magenschleimhaut, welche die Rückdiffusion von H-Ionen aus dem Magenlumen in die Mukosa und die Diffusion von Na-Ionen aus dem Schleimhautinterstitium in das Lumen verhindert.

ZINNER (159) beschreibt, daß im Streß die H-Rückdiffusion erhöht ist, obwohl sowohl der basal acid output (BAO) als auch der maximal acid output (MAO)

im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Ulkus als nicht erhöht gemessen wurden. Er folgert, daß bei Ulkuspatienten zwar mehr Säure gebildet wird, die erhöhte H-Rückdiffusion aber eine normale, oder gar erniedrigte Säureproduktion vortäuscht. Seine Beobachtungen werden durch andere Autoren bestätigt (30, 119). FAHRLÄNDER (30) berichtet über Streßulcera bei Hyposekretion und sogar bei atrophischer Gastritis. Auch REDING (119) ist der Ansicht, daß streßbedingte Veränderungen der normalen Schutzfaktoren der Magenschleimhaut zu einer Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Magensäure von normaler Menge und Konzentration führen und damit ursächlich für die Entstehung von Ulcera wären.

Als Brecher der Mukosabarriere im Streß können vor allem zurückfließende Gallensalze sowie eventuell die Ischämie der Magenschleimhaut auftreten (97a, c, 131, 153, 159).

Über die Bedeutung des Serum-Spiegels an Vitamin A bei der Genese des Streß-Ulkus gehen die Meinungen der Autoren auseinander. Dem Vitamin wird eine Rolle als Schutzfaktor für die Unversehrtheit der Mukosazellen im Gastrointestinaltrakt zugeschrieben (13, 30, 153). SCHELLERER (127e) maß bei streßulkusgefährdeten Patienten einen normalen Vitamin-A-Spiegel und kam auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß eine Vitamin-A-Prophylaxe zur Ulkusverhütung bedeutungslos ist.

Dagegen stellte CHERNOV bei 35 schwer traumatisierten bzw. intensivbehandelten Patienten zu 80 % eine starke Abnahme des Vitamin-A-Spiegels fest (13).

Nach prospektiver Gabe hoher Vitamin-A-Dosen (10 000 - 400 000 I.E./die parenteral) an die Hälfte dieser Patienten, entwickelten bei der behandelten Gruppe 18 % ein Streßulkus, bei der nichtbehandelten Kontrollgruppe dagegen 64 %.

Über die Wertigkeit der einzelnen Faktoren bei der Genese des Streßulkus herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Während z.B. FAHRLÄNDER (30) aus seinen Untersuchungen den Schluß ableitet, daß eine Hypersekretion von Säure und Pepsin wohl häufig vorhanden, aber für die Ausbildung eines Streßulkus nicht unabdingbar vorauszusetzen ist, sieht MOODY die Säure als entscheidenden Faktor an. Er konnte experimentell nachweisen, daß in Hundemägen, die durch eine Plastik-

membran zweigeteilt waren, der Teil, der einer isoosmotischen Salzsäure ausgesetzt war, stets ein Ulkus produzierte; die andere Hälfte, die mit einer neutralen Lösung durchspült wurde, nur selten. Zuvor waren die Hunde durch artifiziellen Blutverlust bzw. E. coli-Endotoxin in einen Schockzustand versetzt worden (97b).

THIEME, der die Ulkushäufigkeit bei Schwangeren untersuchte, fand, daß während der Schwangerschaft, die Gastrointestinalulcera positiv beeinflußt (s. endokrine Ulkusgenese), die basale Salzsäureproduktion des Magens herabgesetzt ist (147).

Zu 2)
Das Curling-Ulkus, dem ausgedehnte Verbrennungen als Risikofaktor zugrundeliegen, manifestiert sich gewöhnlich als massive intestinale Blutung ohne Prodromalerscheinungen meist im Magen und Duodenum.

Etwa 25 % (5 % - 37 %) aller Patienten mit schweren Verbrennungen entwikkeln ein Gastroduodenalulkus (19, 26, 164). Maßgebend für das Auftreten der Ulcera ist das Ausmaß der Verbrennung (19, 102). CZAJA (19) beschreibt, daß nur Patienten, die mehr als 38 % der Körperoberfläche verbrannt hatten, ein Ulkus entwickelten.

NEWSOME sieht zusätzlich zum Ausmaß der Verbrennungen (30 % - 90 % der Körperoberfläche) das Auftreten einer Sepsis als maßgebend für die Häufigkeit des Auftretens von peptischen Geschwüren (102).

DRÜNER (26) legt als Maß für die Schwere der Verbrennung einen "Verbrennungsindex" an. Danach werden für jedes Prozent drittgradig verbrannter Körperoberfläche ein Punkt und für jedes Prozent zweitgradiger Verbrennung ein halber Punkt gezählt. Bei Addierung dieser Punkte ergibt sich eine Zunahme der Curling Ulcera bis zu einem Verbrennungsindex von 45 - 50 Punkten, danach fällt die Kurve wieder ab.

Nach DRÜNER sind es mindestens 3 Faktoren, die pathogenetisch für die Entstehung des Curling-Ulkus verantwortlich gemacht werden müssen:

a) Hyperacidität des Magensaftes

Obwohl die Säureverhältnisse im Magen bei Verbrennungen, sei es mit oder ohne Nachweis eines Curling Ulkus, stets im Normbereich liegen, scheint doch auch hier die durch eine abnorm erhöhte Permeabilität der Mukosabarriere erleichterte H-Rückdiffusion in die Schleimhaut eine Normacidität des Magensaftes bei tatsächlich vorherrschender absoluter Hyperacidität vorzutäuschen (19, 26, 102).

b) Erhöhte Kortiko-Steroid-Ausschüttung

Die bei Verbrennung erhöhte Kortiko-Steroid-Ausschüttung führt zu einer Verminderung und qualitativen Verschlechterung des Magenschleims und damit seiner Schutzfaktoren.

c) Plasmaverlust

Durch den Plasmaverlust bei ausgedehnten Verbrennungen kommt es zur Hämokonzentration und erhöhter Viskosität des Blutes. Intrakapillare Gerinnungsvorgänge führen zur Ischämie, Gewebshypoxidose und Zellzerfall der Magenschleimhaut.

Dieser Vorgang wird durch die bei Verbrennungen beobachtete Mehrausschüttung von Histamin unterstützt, das als Vasodilatator wirkt und so die intrakapillare Gerinnung vorantreibt.

Auch CZAJA schuldigt die Veränderung der Mukosadurchblutung, hervorgerufen durch Eröffnung arteriovenöser Shunts in der Submukosa während der Verletzung als pathogenetischen Hauptfaktor an. Durch die Ischämie wird die Mukosa für den Säureangriff empfindlich, wenn auch die Säureverhältnisse im Magen bei Verbrennungen normal sein können. Derselbe Autor berichtet anhand klinischer Untersuchungen von Curling Ulcera im Duodenum, die sich aus einer akuten erosiven Duodenitis entwickelten, die sich nach einer Verbrennung etabliert hatte (19).

NEWSOME sieht als Alternativmöglichkeit zur Durchbrechung der Mukosabarriere einen Reflux von Duodenalsaft nach Verbrennungen als pathogenetisch für die Ulkusentstehung an: Der gallehaltige Duodenalsaft schädigt die Magen-

schleimhaut und bewirkt Ulcerationen (102).

WANGENSTEEN schließlich beschreibt, daß bei über 80 % der Patienten mit mehr als 25 % verbrannter Körperoberfläche, das Vitamin A erniedrigt war. Bei einer Gruppe von Patienten, die nach schweren Verbrennungen mit hohen Vitamin-A-Dosen behandelt wurden, beobachtete er einen signifikanten Schutz vor Curling Ulcera im Vergleich zu einer Gruppe unbehandelter Patienten (153).

Zu 3)
1932 beschrieb CUSHING Magenulcera als Folge neurochirurgischer Eingriffe. Heute wird das Cushing-Ulkus als ein Streßulkus nach gedeckten oder offenen Hirnverletzungen, bzw. Traumen und Erkrankungen des Zentralnervensystems oder neurochirurgischen Operationen, insbesonderr des Cerebellums und Mittelhirns, verstanden. Nach KINDLER liegt die Häufigkeit der Cushing-Ulcera nach gedeckter traumatischer Hirnschädigung 2. und 3. Grades bei 1 - 4 %, nach Hirntraumen und neurologischen Eingriffen bei annähernd 15 % (62).

SPIER (141) berichtet, daß im Sektionsgut einer Klinik für traumatisch Querschnittgelähmte bei 34 % der Sezierten streßbedingte Schleimhautveränderungen gefunden wurden. Das Cushing Ulkus unterscheidet sich von allen anderen Streßulcera durch den Anstieg der Säureproduktion (3, 103). NORTON (103) beschreibt anhand einer klinischen Studie von 19 cerebraltraumatisierten Patienten, daß 10 von ihnen in der 1. Woche nach dem Ereignis einen Anstieg der Magensäureproduktion zeigten. Der Grund für den Anstieg der Magensäure nach Schädel-Hirn-Traumen wird von den Autoren entweder in einer Irritation des vorderen Hypothalamus, oder aber in einem gesteigerten Hirninnendruck mit Reizung vagaler Zentren gesehen (3, 62, 103, 166).

Das Ungleichgewicht zwischen Vagus und Sympathikus kann darüber hinaus eine Störung in der Steuerung der Magenmotilität als weiteren ulkusfördernden Faktor begünstigen.

Nach KINDLER könnten die Veränderungen im Magen-Duodenaltrakt außer durch die Hyperacidität auch über einen visceralen Reflexbogen, der über das parasympathische Kerngebiet der Medulla oblongata verläuft, entstehen. Es kommt zu einer peristatischen Hyperämie mit petechialen Blutungen, die die Voraussetzung für akute peptische Läsionen bildet (62).

Zu 4)

Wie bereits erwähnt, ist einer der pathogenetischen Mechanismen beim Streßulkus die vermehrte Freisetzung von adrenocortigotropem Hormon auf einen Streßreiz hypothalamischer Zentren hin (72, 83b, 119).

Die daraus resultierende Glucocorticoidkonzentration im Blut erreicht Werte, die der Konzentration nach Verabreichung von Steroiden gleichkommt. Die gemeinsame Betrachtung von Streßulkus und Steroidulkus, d.h. dem Ulkus nach chronischer, hoch dosierter Zufuhr von Glucocorticoiden erscheint aus diesem Grund geboten (83b). Viele Gemeinsamkeiten des Steroidulkus und des typischen Streßulkus wie die Häufigkeit des multiplen Auftretens, die bevorzugte Lokalisation im Magen und weniger im Duodenum, das histologische Bild des frischen, oberflächlichen Geschwürs ohne chronisch induzierten Rand unterstreichen die Zusammenhänge, die die Kortikoide in der Pathogenese der Streßulcera spielen (119).

Nach LORENZ (83b) und KAISER (57, 58a, b) induziert vermehrte Steroidproduktion, aber auch medikamentöse Applikation dosisabhängig (mindestens 10 - 30 mg Prednison/Tag über Wochen und Monate) bei etwa 30 % der Patienten ein Ulkus, während die Ulkushäufigkeit sonst rund 4 - 18 % beträgt.

Die Frage, ob Steroide direkt ulcerogen wirken, oder nur einen zusätzlichen Faktor der Ulkusgenese darstellen, ist nicht endgültig geklärt (83b). LORENZ (83b) berichtet über 23 gesicherte und über Jahre beobachtete Fälle von endogenem Hypercortisolismus, bei denen kein Magen- oder Duodenalulkus beobachtet wird.

DOUGLASS fand, daß nur bei Patienten mit bereits vorherrschender Hyperacidität eine Gabe von mehr als 20 mg Prednison bzw. mehr als 50 mg Hydrocortison täglich über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten eine höhere Wahrscheinlichkeit, ein Ulkus zu entwickeln, vorliegt, als ohne Steroidbehandlung (24).

Nicht unerwähnt bleiben dürfen in diesem Zusammenhang die Forschungsergebnisse von JOVICIC, der anhand seiner Beobachtung an hospitalisierten Patienten, aber auch auf Grund von Autopsien feststellte, daß selbst bei mit hohen Dosen Prednison behandelten Patienten Steroidulcera selten auftreten und daß die Applikation von Kortikosteroiden hauptsächlich bei gegebener Disposition, d.h. schwerer Grundkrankheit mit Streßzustand und erhöhter endogener Kortikosteroidproduktion, ulcero-

gen wirkte . Die Menge des applizierten Prednisons hatte hier keinen Einfluß auf die Ulkusentstehung (56). Auch MOODY billigt den Kortikosteroiden bei der Entstehung des Ulkus eher eine nur permissive denn causale Wirkung zu (97b).

Daß durch Steroidtherapie auch Ulcera verhindert werden können, beweist die klinische Studie von JAMA: Er teilte ein Kollektiv von Patienten mit cardialem, septischem und hämorrhagischem Schock in 3 Gruppen und behandelte diese zusätzlich zur Standard-Schockbehandlung:

Gruppe 1 mit pharmakologischer Steroiddosis über einen Zeitraum von weniger als 48 Stunden

Gruppe 2 mit therapeutischer Steroiddosis über länger als 48 Stunden

Gruppe 3 ohne Steroidbehandlung.

Bei den Schockpatienten ohne Steroidbehandlung lag die Inzidenz für ein akutes Streßulkus bei 57,9 %.

In der Gruppe 2 bekamen 33,3 % der Patienten ein Ulkus. Die über einen kurzen Zeitraum mit pharmakologischen Dosen von Kortikosteroiden behandelten Patienten der Gruppe 1 bekamen zu nur 5,9 % ein Streßulkus.

Die Untersuchung zeigt also eine signifikant niedrigere Inzidenz für ein Streßulkus bei Schockpatienten, die in der Schockphase mit Steroiden behandelt wurden. Die Ursache hierfür sieht JAMA in der Verhinderung der Öffnung von AV-Shunts durch Steroide in der Submukosa während der Schockphase. Mukosamangeldurchblutung und Ulcerationen werden verhindert (50).

Als Faktoren der Pathogenese beim Steroidulkus gelten:

1) Verminderung der Schleimproduktion der Magenschleimhaut und Veränderungen in der Zusammensetzung des Magensaftes.

   Unter dem Einfluß von Glucocorticoiden und ACTH wird weniger Schleim gebildet, so daß die Schleimbarriere der Magenwand an einzelnen Stellen, vor allem im Antrum, Defekte aufweist. An diesen Orten kommt es dann zur Andauung durch das peptische Gemisch. Auch die Qualität der Mucoproteide ist unter Glucocorticoidmedikation verändert. Es kommt zu einer

Verschiebung des Verhältnisses von Zuckeranteil zu Proteinanteil zugunsten des letzteren. Weiterhin ist der Gehalt an Sialinsäure in den Mucoproteiden vermindert. Es scheint möglich, daß eine Abnahme des Sialinsäuregehaltes in Mucoproteiden der Schleimbarriere einen Angriff auf den Proteinanteil der Mucoproteide durch die proteolytischen Enzyme des Magensaftes erleichtert (24, 58b, 83b, 119).

2) Verminderte Zellregeneration der Magenschleimhaut (83b, 119).
Nach REDING entstehen die durch Kortikoide hervorgerufenen Ulcera aufgrund gestörter Reparationsvorgänge spontaner Schleimhauterosionen (119).

3) Gesteigerte Magensaft- und Säuresekretion (83b).
Nach KAISER können ACTH und Kortison einen Stimulationseffekt auf die Produktion gastrinartiger Substanzen auslösen, wobei eine anlagemäßig große Parietalzellmasse die Ulkusbildung zu begünstigen scheint. Steroidreiz auf die Pepsinsekretion ist fraglich (58b). Nach Ansicht anderer Autoren spielt eine gesteigerte Sekretion beim Steroidulkus jedoch keine Rolle (24, 119).

4) Kortisonbedingte Schleimhautischämie (58b).

5) Durch Kortisontherapie passager ausgelöster Hyperparathyreoidismus mit anschließender direkter Magenschleimhautläsion (58b).
Nach Meinung KAISERs könnten diese pathogenetischen Mechanismen genetisch fixiert sein und erblich in Erscheinung treten. Dies würde die familiäre Häufung von Ulkusträgern einerseits (s. auch "genetisch-hereditäre Faktoren") und die oft ausbleibende Ulkusbildung trotz erhöhter Steroidspiegel andererseits erklären (58a).

An den Schluß des Kapitels über Streß als Risikofaktor für die Entstehung eines peptischen Gastroduodenalulkus möchte ich die Untersuchungsergebnisse von SEAGRAM (132) über das Streßulkus beim Kind stellen:

Bei 83 Kindern zwischen 3 Monaten und 15 Jahren (Durchschnitt 8,3 Jahre) mit Streßulkus, wurden als ätiologische Faktoren zugrundegelegt:

24 x eine Streßsituation (Infekt, Dehydratation, Hypoglycämie und bei 7 Kindern der Geburtsstreß)
23 x ein Ulkus nach Cushing (Encephalitis (8), Trauma, (5), Meningitis (5), Tumor (5))
3 x ein Curling Ulkus
19 x ein Steroidulkus nach Asthma, Nephrosen, Leukämien
14 x lagen andere Erkrankungen dem Ulkus zugrunde.

Zu B)
Das Streßulkus nach psychischer Belastung

Analog den akuten - somatischen - Streßereignissen mit nachfolgendem perakuten Streßulkus zieht chronisch einwirkender - psychischer - Streß in vielen Fällen ein chronisches Gastroduodenalgeschwür nach sich.

Ich werde mich im folgenden auf die Literaturangaben beschränken, in denen exogener psychischer Streß als ätiologischer Faktor für ein Ulkus beschrieben wird. Alle zitierten Autoren sind der Ansicht, daß diese äußeren Risikofaktoren nur im engen Zusammenhang mit persönlichkeitsstrukturellen, also endogenen Faktoren zu einem Ulkus führen, bzw. daß exogene Faktoren nur dann "anschlagen" können, wenn bereits die Persönlichkeit eine gewisse Ulkusdisposition vermuten läßt.

Ein Ulkus tritt auf, wenn Menschen von bestimmter Wesensart und bestimmter psychischer Prägung in Konfliktsituationen emotioneller Tönung geraten.

Vielen Ulkuspatienten sind gewisse Wesenszüge gemeinsam. Sie sind oft empfindlich, leicht verletzbar, gehemmt, unsicher und pathologisch geltungssüchtig. Schwere emotionelle Belastungen, Spannungen und Überanstrengungen wirken dann als auslösende Faktoren; das Ulkus entsteht jedoch nicht unmittelbar in der Periode vermehrter seelischer Anspannung, Aufregung und höchster Leistungsforderung, sondern häufiger in der nachfolgenden Phase der Abspannung und Ausspannung nach solchen emotionellen Anforderungen (169). ALP (1) kann nach einer Untersuchung an 638 Patienten mit chronischem Magenulkus zu der Feststellung, daß bestimmte Eigenschaften wie eine selbständige Persönlichkeit mit

sehr hoher Selbsteinschätzung, aber auch Neigung zu Angst und Depression mit dem Auftreten eines Magenulkus positiv korreliert sind. In Kombination dazu wirken äußere Risikofaktoren wie Streß im privaten und beruflichen Bereich, Überarbeitung, Nervosität ulkusfördernd (1).

BOJANOWICZ konnte den großen Einfluß von bestimmten Arbeitsbedingungen auf die Bildung von Ulcera nachweisen. So korrelierte Schichtarbeit und schwere körperliche Arbeit bei Männern und insbesondere bei Pyknikern relativ häufig mit dem Auftreten von Ulcerationen. Bei Frauen und leptosomen Typen wirkte sich psychische Überbelastung ulkusfördernd aus.

Personen in leitender Stellung, vor allem Frauen, erwiesen sich als besonders ulkusgefährdet; ebenso Frauen mit schwerer häuslicher Arbeitsbelastung.

Auffallend am Ergebnis der Studie ist die erhebliche Korrelation von Schichtarbeit und Konstitutionstyp einerseits mit der erhöhten Ulkusinzidenz andererseits.

Alter und Geschlecht hingegen zeigten sich von untergeordneter Bedeutung (7).

Ein weiteres Beispiel für die Entstehung von Ulcera infolge einer exogenen psychischen Streßeinwirkung geben SPIER (141) und FAHRLÄNDER (30) mit einer Untersuchung an Querschnittgelähmten auf einer Intensivstation.

Diese wachen, nicht bewußtseinsgetrübten Menschen sind in ihrer Unbeweglichkeit und weitgehenden Hilflosigkeit ohnehin einer enormen psychischen Belastung ausgesetzt. Darüberhinaus leben sie trotz guter Abschirmung in einer unruhigen, hektischen Atmosphäre. Überdies betrifft die Problematik der plötzlichen Unbeweglichkeit und Hilflosigkeit, des unvermittelten Übergangs von der Gesundheit zu schwerer Krankheit meist junge, gesunde Menschen.

Unter 81 Patienten mit traumatischer Querschnittläsion traten innerhalb 1 - 23 Tagen bei 11 Patienten blutende gastroduodenale Ulcera auf. Keiner der Patienten hatte eine Geschwürsanamnese.

Von den Patienten mit vollständiger traumatischer Tetraplegie bekamen 41 %, von den Patienten mit unvollständiger traumatischer Tetraplegie 5 % ein Ulkus. Bei den Patienten mit nichttraumatischer meist unvollständiger und in der Regel rasch sich bessernder Tetra- oder Paraplegie wurden keine gastroduodenalen Ulcera beobachtet.

Da alle Patienten die gleiche medikamentöse Basisbehandlung erhielten und die Paraplegiker oft schwerere Nebenverletzungen aufwiesen als die Tetraplegiker, kommt FAHRLÄNDER zu dem Schluß, daß das gehäufte Auftreten von Gastroduodenalulcera bei Tetraplegikern auf seelische Faktoren, die plötzlich erzwungene Hilflosigkeit und auf die vollständige Abhängigkeit von der Hilfe der Umwelt zurückzuführen ist (30).

Experimentell bestätigt wird diese Studie durch die bei Ratten üblicherweise angewandte Methode zur Provokation von Streßulcera. Ratten, die in Zwangshaltung bei völliger Bewegungslosigkeit gehalten werden, entwickeln bereits nach 20 Stunden in einem hohen Prozentsatz - nach BONFILS (8) zu 89 % - Streßulcera (39a, 66, 123a, b).

b) Endokrine Dysfunktion als Risikofaktor

Nach dem derzeitigen Wissensstand kommen für eine endokrin bedingte Ulkusgenese vor allem 4 Möglichkeiten in Betracht:

1) Ein erhöhter Parathormonspiegel
2) Endokrin ausgelöste Hyperkalcämie unterschiedlicher Ätiologie
3) Aktivität eines endokrin produzierten Sekretagogums
4) Verschiebung im Steroidmetabolismus.

Auf der Basis einer derartigen, hormonellen, bzw. hormonell induzierten Grundlage tritt eine pathophysiologische Ausgangssituation auf, welche die Ulkusbildung einleitet oder begünstigt. Zur Debatte stehen dabei eine direkt-destruktive Hormonwirkung, mechanische Läsionen, Acetylcholineffekte, Verlust muköser Schutzfaktoren, reduzierte Mukoproteinsekretion, Verschiebungen im Mukochemismus und besonders eine Stimulierung der Gastrinsekretion.

Das in der Literatur am häufigsten angeführte Beispiel für ein durch endokrine Dysfunktion hervorgerufenes Ulkus ist das Ulkus des Zollinger-Ellison-Syndroms (ZE-Syndrom). Es entsteht durch einen spezifischen, von einem Pankreastumor produzierten humoralen Faktor, der mittelbar oder unmittelbar eine Hypersekretion und Hyperacidität des Magensaftes auslöst (58a). Bei diesem Sekratagogum handelt es sich nach KAISER (58a) um eine gastrinartige Substanz; andere Autoren (32, 92)

sehen im Gastrin selbst die verantwortliche Substanz, da bei Patienten mit ZE-Syndrom das Serumgastrin erhöht ist im Vergleich zu anderen Ulkuskranken (92). Dies gilt allerdings nur für das Ulcus ventriculi; beim Ulcus duodeni ist das Serumgastrin normal (92).

Neben der bereits erwähnten Hypersekretion und Hyperacidität des Magensaftes scheint Gastrin vor allem durch seine Wirkung auf den Pylorussphinkter einem Magenulkus Vorschub zu leisten. So berichtet McGUIGAN, daß Zufuhr von Gastrin eine Abnahme des Sphinktertonus bewirkt. Der so ermöglichte Reflux von Gallensäure in den Magen führt zu einer Schädigung der Magenmukosa. Die Rolle des Gastrin als Kontrollsubstanz des Pylorussphinkters kommt nach Ansicht des Autors vor allem in Kombination mit anderen gastrointestinalen Hormonen, die entweder direkt zu einer Tonusverminderung des Pylorus führen oder die Sekretion der Magensäure bremsen können, zum tragen. So wird den gastrointestinalen Hormonen Sekretin, Glucagon, Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP), GIP (Gastric Inhibitory Peptide), "Bulbogastrone", und Cholezystokinin-Pankreozymin eine kompetitive Hemmung des magensäurestimulierenden Effektes von Gastrin zugeschrieben. Ein Fehler in der Freisetzung oder Wirkung dieser Hormone könnte demzufolge für eine verstärkte Säuresekretion beim Ulkuspatienten verantwortlich sein (92).

Auch FIDDIAN-GREEN beobachtete bei Patienten mit Magenulkus eine Erhöhung des Serumgastrinspiegels bei gleichzeitiger Erniedrigung des Sekretins. Nach seiner Theorie wird die Freisetzung von Gastrin bei einer bestimmten Ansäuerung des Duodenalsaftes vermittels Sekretin gestoppt. Bei bestimmten Personen ist jedoch die Ansäuerung des Duodenalsaftes nicht mit einer Sekretinausschüttung verbunden. Das entstehende Ulkus manifestiert sich also als Folge einer anormalen Antwort auf Ansäuerung des Duodenalsaftes. Das ungehemmt freigesetzte Gastrin führt infolge herabgesetzten Pylorustonus zu Rückfluß von Galle und Duodenalsaft, der wiederum Erosionen der Magenschleimhaut bewirkt. Darüberhinaus soll bei Patienten mit ZE-Syndrom die Kapazität zur Säurebindung eingeschränkt sein durch die unzureichende Bicarbonatsekretion aus dem Pankreas (32).

Das Ulkus beim ZE-Syndrom ist auch eine Krankheit des Kindesalters; etwa 5 % aller ZE-Patienten sind Kinder unter 15 Jahren (167).

Das Ulkus durch erhöhten Parathormonspiegel und das Ulkus nach endokrin ausgelöster Hypercalcämie sind naturgemäß in engem Zusammenhang zu sehen.

Beim primären Hyperparathyreoidismus tritt das Ulkus so häufig auf, daß es sich nicht nur um eine zufällige Koinzidenz handeln dürfte. (58b).

Das hyperparathyreotisch bedingte Ulkus stellt nach KAISER (58a) den Prototyp der Koinzidenz von Ulkus und endokriner Dysfunktion dar, während nach KELLY (61) immerhin noch 12 % der Hyperparathyreoidismuspatienten an einem peptischen Geschwür erkranken. Von einem regelmäßigen Auftreten des peptischen Ulkus bei Hyperparathyreoidismus kann nach KAISER allerdings nicht die Rede sein, dagegen heilt ein Ulkus nach Beseitigung des Grundleidens sehr oft komplikationslos von selbst ab.

Der erhöhte Parathormonspiegel oder die Elevation des Kalziumgehaltes im Serum bilden zweifellos die Basis für die Ulkusentstehung. Als Argumente für den prinzipiellen Zusammenhang führt KAISER (58b) an:

1) Mittels Parathormon ist ein direkt destruktiver Effekt an der Magenschleimhaut auslösbar.
2) Hypercalcämie reduziert die protektiven Substanzen der Magenmukosa, bzw. führt zur Depolymerisation der Mukosa-Schutzfaktoren (61), damit zur Durchbrechung der Mukosabarriere und vielleicht zur lokalen Kristallformation als Locus minoris resistentiae (58b).
3) Bei oraler Verabreichung provozieren Kalziumionen - auch ohne nachweisbare Hyperkalzämie - eine Hypersekretion auf der Basis direkten Angriffs auf die Magenwand.
4) Kalziumionen stimulieren die Gastrinsekretion. Zwischen Gastrinspiegel und Kalziumionenkonzentration besteht eine enge Relation.
5) Bei Hypoparathyreose mit entsprechend tief abgesunkenem Spiegel des ionisierten Serumkalziums bzw. reduzierter Parathormonsekretion schließt sich eine Ulkusbildung praktisch aus.

Besonders die Feststellung KAISERs, daß Kalziumionen eine Hypersekretion und erhöhte Gastrinfreisetzung bewirken, findet die Unterstützung anderer Autoren. So sehen auch OTTENJANN, KELLY und DEMLING die durch Kalziumionen

ausgelöste Sekretionssteigerung als Hauptursache eines endokrin ausgelösten Ulkus bei Hyperparathyreoidismus bzw. Hypercalcämie (22e, 61, 100).

Über das Ulkus infolge Verschiebungen im Steroidmetabolismus wurde bereits an anderer Stelle berichtet (s. Streßulkus). Es tritt nach KAISER (57) auf bei einer Dosis von mindestens 10 - 30 mg Prednison/Tag über mehrere Wochen oder Monate. ACTH und Cortison lösen offenbar dosisabhängig einen Stimulationseffekt auf die Produktion gastrinartiger Substanzen aus, wobei eine anlagemäßig große Parietalzellmasse die Ulkusbildung zu begünstigen scheint.

Zum Schluß seien noch zwei selten erwähnte endokrine Formen des peptischen Ulkus angeführt:
Das Ulkus der Polyendokrinen Adenomatose, von KAISER beschrieben, ähnelt im klinischen Bild den Erscheinungen des Zollinger-Ellison-Syndroms. Es tritt familiär hereditär auf und dürfte vor allem auf den bei diesem Syndrom obligaten Hyperparathyreoidismus zurückzuführen sein (58a, b) = Wermer-Syndrom (23b).

Das zweite, kaum in der Literatur erwähnte Ulkus, ist das Ulkus bei Patienten mit einer Mucoviscidose (s. auch Ulkus beim Kind). Nach JIRASEK ist das peptische Ulkus bei Mucoviscidosepatienten 10mal so häufig wie in der Normalbevölkerung (52).

Der Abschnitt über endokrine Dysfunktionen als Risikofaktoren der Ulkusgenese soll nicht beendet werden, ohne ein kurzes Wort zu den endokrinen Faktoren der Ulkusverhütung. So wird von KAISER und DEMLING (22e, 58b) Substanzen östrogenen Charakters und dem FSH eine protektive Wirkung zugeschrieben. Als Beweis dafür sehen die Autoren das gehäufte Auftreten von Ulcera bei Frauen nach der Menopause und die niedrige Ulkusincidenz während der Schwangerschaft.

Auch SHEARIN sieht in der bei Männern stärker als bei Frauen ausgeprägten Ulkusprädisposition - ein Unterschied, der vor der Pubertät und nach der Menopause nicht vorhanden ist (137) - sowie die Besserung der Ulkusbeschwerden während der Frühschwangerschaft und der Ulkusexazerbation bis kurz vor der Geburt und während der Laktation einen Beweis für die protektive Wirkung der Östrogene bzw. - beim experimentellen Ulkus - einen ulcerogenen Effekt der Androgene. Er beschreibt, daß in den ersten 30 Schwangerschaftswochen die Säurekonzentration und die maximalen

Säuresekretion vermindert und in der mittleren Schwangerschaftsperiode auch die Basalsekretion herabgesetzt ist. Es wird vermutet, daß dies auf eine geänderte Reaktivität der Belegzellen zurückzuführen ist. In der fortgeschrittenen Schwangerschaft dagegen kommt es zu einer Erhöhung der Säuresekretion. Der Autor folgert daraus, daß der Spiegel der Sexualhormone einen Einfluß auf den Verlauf des peptischen Geschwürs ausüben könnte, wobei neben der Veränderung der Säuresekretion vor allem eine Störung der Schleimhautresistenz maßgebend ist. Ein naheliegender therapeutischer Einsatz von weiblichen Sexualhormonen beim peptischen Ulkus zeigte jedoch bisher keinen nennenswerten Erfolg (137).

c) Medikamente und chemische Stoffe als Risikofaktoren des peptischen Ulkus

Die hochdosierte bzw. langzeitige Einnahme einer Reihe von Medikamenten wird mit dem Auftreten von Gastroduodenalulcera in Verbindung gebracht. Es sind dies außer der mit Abstand am häufigsten genannten Acetylsalicylsäure Corticosteroide, Phenylbutazon, Indomethazin (18, 22c, d), Histamin, Chinchophen (Autophen ^{R}), Reserpin und ACTH (22c). Nach Ansicht von JÖRGENSEN (55) hat ein allgemein hoher Medikamentenverbrauch, insbesondere an Tranquilizern eine ulcerogene Wirkung.

Die größte Bedeutung als medikamentös-ätiologischer Faktor für die Entstehung eines Gastroduodenalulkus kommt jedoch in der Literatur dem Aspirin zu. Nach DUGGAN liegt die jährliche Incidenz für ein Ulcus ventriculi bei 3/100 000. Bei Menschen, die an mindestens 4 Wochentagen Aspirin nehmen, ist die Incidenz 13/100 000 (27). 57 unter 77 von DUGGAN befragte Ulkuspatienten nahmen regelmäßig Aspirin; nach JÖRGENSEN (55) sind es 30 % der Ulkuspatienten, wobei nur in einem Fall das Aspirin wegen der Ulkusbeschwerden genommen wurde. Darüberhinaus sind multiple Ulcera (30 % aller Ulcera) zu 87 % mit Aspiringebrauch korreliert, singuläre Ulcera nur zu 37 % (27).

Wichtigste Voraussetzung für die Ulkusentwicklung nach Aspirineinnahme ist die regelmäßige Einnahme über einen langen Zeitraum; OTTENJANN spricht bereits von Aspirinabusus (106).

COOKE beschreibt die Entstehung von Magenulcera nach einem mindestens 12wöchigen Aspiringebrauch an jeweils mindestens 4 Wochentagen. Wurde Aspirin über weniger als 12 Wochen oder jeweils 4 Wochentagen genommen, entstand kein Ulkus (18).

Übereinstimmend berichten St. JOHN und DUGGAN, daß Ulkuspatienten jährlich durchschnittlich 1 460 mal zum Aspirin greifen, was dem 7fachen des Durchschnittverbrauchs entspricht (27, 143).

Typisch für ein Aspirin-induziertes Ulkus scheint die ausschließliche Lokalisation im Magen zu sein (6a, b, 18, 22d, e, 37a, 55, 106, 118, 131, 143, 152). Eine Ausnahme bilden nach den Beobachtungen von DUGGAN (27) die Ulkuspatienten, die ihr Geschwür als Begleitulkus einer Nephropathie entwickelten, hervorgerufen durch Aspirinabusus. Bei ihnen waren die Ulcera zu 25 % im Duodenum lokalisiert. Auch PHILLIPS beschreibt eine Mitbeteiligung des Duodenums bei einigen Patienten (111).

Neben der Lokalisation ist die hohe Komplikationsrate kennzeichnend für Aspirin-induzierte Ulcera.

Außer dem bereits erwähnten multiplen Auftreten (27) neigen diese Ulcera häufiger zu Blutung und Perforation (16 % der Aspirin-induzierten Ulcera gegenüber 7 % der Kontrollgruppe nach COOKE (18).

Wenngleich alle Autoren übereinstimmen, regelmäßigen Aspiringebrauch über längere Zeit als risikoerhöhend für die Entstehung von Magenulcera anzusehen, gehen jedoch über die Wertung des Aspiringebrauchs als ätiologischen Faktor sowie die pathogenetischen Mechanismen die Meinungen auseinander.

Einige Autoren (22e, 55, 106, 118, 131, 143, 152) sehen Aspirin als ätiologischen Faktor von unmittelbar ulcerogener Potenz. RAFOTH (118) und WALD (152) beschreiben Magenulcera nach Aspirineinnahme sogar bei Patienten ohne nachweisbare Magensäure, wobei allerdings WALD das scheinbare Säuredefizit auf erhöhte Rückdiffusion durch eine beschädigte Mucosaschranke zurückführt.

In anderen Arbeiten (6b, 12, 18, 111) wird Aspirin als möglicher begünstigender Faktor für die Ulkusentstehung beschrieben, aber nur in Kombination mit anderen

Faktoren. So hält BOCK (6b) die Kombination Aspirin, Zigarettenrauchen, Alkohol, COOKE (18) die Verbindung Alkohol, Rauchen und APC (Aspirin, Phenacetin, Coffein) für ulcerogen aufgrund einer direkten Schädigung der Magenschleimhaut.

BOCK (6a) beschreibt darüber hinaus das gehäufte Auftreten von Magenulcera bei Patienten, die in der Anamnese außer Alkohol- und Aspiringebrauch eine chronische Gastritis angaben. Außerdem fand er vor allem bei männlichen Patienten, die Aspirin nahmen, eine starke psychische Streßbelastung, bei Frauen häufig eine depressive Stimmung vorherrschend. Er sieht das Ulkus als ein Produkt der Interaktion einer chronischen Gastritis, des Säuregehaltes des Magensaftes und einem weiteren begünstigenden Faktor, z.B. Streß, wobei die ulcerogene Wertigkeit jedes dieser 3 Stressoren ungeklärt ist. Auch PHILLIPS wertet neben der Kombination APC die Säureverhältnisse im Magen als zusätzlichen Faktor für die Ulkusentstehung nach Aspirineinnahme. Hypersekretoren reagieren seiner Ansicht nach empfindlicher auf Aspirin mit einer Erosion der Magenschleimhaut (111).

Die pathogenetische Bedeutung des Aspirin liegt in einer direkten Schädigung der Magenschleimhaut durch die Acetylsalicylsäure (6b, 55, 106), einer Hemmung der gastralen Schleimproduktion (22c, 37b) oder einer Durchbrechung der Mucosabarriere (12, 131).

Die Säureionen dringen in die Mucosa ein und setzen dort Histamin und Gastrin frei. Beide Stoffe regen die HCL- und Pepsinsekretion der Magenschleimhaut an. Histamin löst zusätzlich eine entzündliche Reaktion und eine Vasodilatation mit Eiweißexsudation aus und kann über eine Zerstörung dilatierter Kapillaren und Venolen Erosionen und Magenblutung hervorrufen (106).

Nach DEMLING hemmen die Salicylate neben der gastralen Schleimproduktion die säuresenkende Wirkung der körpereigenen Prostaglandine und schädigen direkt die Schleimhautbarriere. Dadurch diffundieren H-Ionen in die Mukosa zurück, was eine Kapillarschädigung nach sich zieht. Zusammen mit Alkali eingenommen oder in säurefreiem Milieu wirken Salicylate nicht schädigend (22d).

CAPRON (12) beobachtete eine Häufung Aspirin-induzierter Magenulcera bei zusätzlichem Gallereflux. Er folgerte - ebenso wie WALD (152) - daß die patho-

genetische Bedeutung des Aspirin weniger im direkten Angriff auf die Magenschleimhaut als in der Durchbrechung der Mukosabarriere liegt, wobei die Galle als zusätzlicher Barrierebrecher die Ulkusentstehung begünstigt.

Ulkusfördernd durch eine Hemmung der Magenschleimproduktion wirken Kortison-, Butazolidin- und Indomethazinpräparate (18, 22c, 37b). Indomethazin führt daneben zu einer erheblichen Durchblutungssteigerung aller Schichten der Magenwand. Dadurch werden Hämorrhagien und Ulkusbildung begünstigt (22d). COOKE (18) registrierte eine Steigerung der Ulkusrate bei Einnahme von Indomethazin und Phenylbutazon in Kombination mit Kortikosteroiden.

Reserpin wirkt als kräftiger Säurestimulatur ulcerogen (22c).

Ein dem Aspirin biochemisch und pharmakologisch verwandtes Präparat ist die Mefenamin-Säure. WOLFE (158) beschreibt das Auftreten von Duodenalulcera 14 Tage nach Beginn der Therapie mit diesem bis dahin als unbedenklich geltenden Präparat.

Ein weiteres Medikament mit nachgewiesener ulcerogener Wirkung ist das Spironolactone. MACKAY (85) berichtet vom Auftreten zweier akuter blutender Ulcera nach 10tägiger Spironolactonebehandlung. 14 Tage nach Absetzen des Spironolactons konnte ein Abheilen der Ulcera beobachtet werden.

JOHNSON (53) fand, daß Magenulkuspatienten einen signifikant höheren Lysolecithinspiegel haben als Magengesunde. Duodenalulkuspatienten liegen zwischen beiden Gruppen. Lysolecithin wird im Duodenum gebildet und wirkt bei Rückfluß in den Magen als "Barrierebrecher" der Magenmukosa.

Vom Auftreten akuter Magenulcera bei 3 Patienten nach Kaliumchloridtherapie berichtet JACOB (49). Bei 2 Patienten trat das Ulkus nach einer einmaligen großen Dosis gleich am 1. Tag auf; beim 3. Patienten diagnostizierte man das Magenulkus 3 Tage nach Einnahme einer geringeren Dosis KCL.

Eine mögliche erhöhte Incidenz für das Ulcus ventriculi beschreibt JOVICIC (56b) bei Männern, die über längere Zeit (12 Monate bis 35 Jahre) Blei ausgesetzt waren. 10 % von ihnen entwickelten Gastroduodenalulcera. JOVICIC hält einen direkten Zusammenhang zwischen Bleiexposition und Ulkusgenese für unwahrscheinlich, ist jedoch der Ansicht, daß ein bestehendes Ulkus durch Bleiexposition verstärkt wird.

d) Das "hepatogene Ulkus"

Chronischer Stoffwechselschaden durch Leberschädigung ist nach GHEORGHIU als Teilkomponente eines Ursachenbündels des peptischen Ulkus in Form des hepatogenen Ulkus ein Beispiel für die von ihm postulierte "dystrophische Ulkusgenese". Conditio sine qua non für das hepatogene Ulkus ist eine chronische Leberinsuffizienz; mit zunehmendem Schweregrad der Grundkrankheit steigt die Ulkusfrequenz. Ebenso scheint der Zeitfaktor zwischen Leberschädigung und Magenschleimhautläsion von Bedeutung zu sein: Mit fortschreitender Chronifizierung des Leberleidens steigt die Ulkusrate an. So finden sich bei chronischen Hepatitiden in 3 %, bei Leberzirrhose in 13 % der Fälle Ulcera des Magens oder Duodenums (37a).

d1) Das Ulkus nach Leberzirrhose

Anhand von Obduktionsstatistiken wurde eine Koinzidenz von Gastroduodenalulkus und Leberzirrhose zwischen 11 % (37a, b) und 14 % (128, 142, 144) festgestellt; die Inzidenz von Gastroduodenalulcera im nichtausgewählten Krankengut beträgt demgegenüber 2,5 % (37 a, b). Die Ulcera teilen sich etwa gleich in Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi (37a) und treten fast immer als Ersterkrankung und nicht als Rezidiv auf (144).

Alle zitierten Autoren sehen das Ulkus als Folge der Zirrhose; eine umgekehrte Reihenfolge bzw. eine gemeinsame Ursache für beide Leiden wie z.B. Alkoholabusus wird ausgeschlossen.

Die Ätiologie der Lebererkrankung selbst scheint keinen Einfluß auf die Geschwürsentstehung zu haben, mit Ausnahme der biliären Zirrhose; sie scheint häufiger als andere Zirrhoseformen ein Ulkus nach sich zu ziehen (37a).

Hinsichtlich der Pathogenese des Ulkus bei Leberzirrhose steht fest:

1) Bei Leberzirrhotikern herrscht konstant eine Hypazidität (37a, b, 67). KLEINE (67) macht in diesem Zusammenhang auf die veränderte Elektrolytsekretion im Magensaft der Zirrhosepatienten aufmerksam: Auf Kosten der H-Ionen werden bei gleichem Cl-Anteil mehr Na-Ionen sezerniert.

2) Die Histochemie der Schleimhaut-Mucosasubstanzen ist verändert; Neuraminsäure sowie die neutralen Hexosen und Fucosen sind stark vermindert (37b).

Im einzelnen werden von den Autoren folgende pathogenetischen Mechanismen für die Entstehung eines Magenduodenalulkus bei Leberschaden als wahrscheinlich angesehen:

1) Intrahepatische Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechselstörungen mit deutlicher Funktionsbeeinträchtigung führen zu einer sekundären toxischen Schädigung der Magen-Darm-Schleimhaut. Diese kann somit ihren Abwehraufgaben gegenüber endogenen und exogenen Reizstoffen nicht mehr nachkommen (37a, 67).
2) Verminderter Abbau gefäßaktiver Stoffe in der Leber verursacht über Gefäßirritation Schleimhautläsionen im Gastroduodenalbereich (67).
3) Mangelhafte Inaktivierung sekretionsfördernder Stoffe in der Leber (z.B. wird Gastrin zu 36 % in der Leber umgebaut) (67, 87).
4) Lokale Zirkulationsstörungen im Magen-Darm-Trakt infolge portaler Hypertension (144).

d2) Das Ulkus nach Hepatitis

Nach der Leberzirrhose ist die Hepatitis die zweite Lebererkrankung, die in statistisch gehäufter Zahl der Fälle ein Gastroduodenalulkus nach sich zieht. 3,5 % - 4 % (128, 144) der Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis haben ein Ulkus.

d3) Das Ulkus nach portocavalem Shunt

Nach ORLOFF (105) bekommen Patienten mit einem portocavalen Shunt jedweder Ätiologie zu 1,7 % - 16 % ein peptisches Ulkus. Patienten, bei denen sich ein portocavaler Shunt mit einer Leberzirrhose kombiniert, entwickeln mehr als doppelt so oft ein Ulkus wie Patienten mit Leberzirrhose ohne portocavalen Shunt.

e) Intestinale Risikofaktoren

Chronische Gastritis ist den Literaturangaben zufolge ein begünstigender Faktor für Ulcera im Magen-Darm-Trakt. Nach DEMLING geht in 82 % der Magenulcera und in 56 % der Duodenalulcera eine Gastritis voraus (22e). Alle Autoren legen der Gastritis einen Reflux von gallehaltigem Duodenalsaft infolge Pylorusinsuffizienz und Druckumkehr zwischen Magen und Duodenum zugrunde (6a, 22a, 79, 106, 131). SCHWAMBERGER (131) fand bei 640 Magenulkuspatienten 493 mal (71 %) Gallebeimengung im Magensaft, beim Ulcus duodeni nur noch in 10,8 % der Fälle; bei Personen ohne krankhaften Magenbefund allerdings auch zu 11,8 %.

Gallereflux in den Magen ist also ein wesentlicher Faktor für die Entstehung einer chronischen Gastritis und somit für das Ulcus ventriculi. (Nach LAMBLING (79) führt Gallereflux in der Hälfte der Fälle zur Gastritis). Die Galle zerstört die Mucosabarriere und ermöglicht so ein Eindringen der Magensäure in die Magenschleimhaut. Dort wird durch Histaminfreisetzung eine Entzündung und später eine Erosion induziert (106).

Neben der Pylorusschwäche als Hauptfaktor werden folgende Faktoren als Ursache eines Rückflusses von Pankreassaft, Duodenalsaft und Galle angeführt:

1) Konstitutionelle Disposition
2) Alkoholgenuß, Rauchen, Trinken heißen Tees und Einnehmen von Aspirin (165)
3) Streß (79, 131).

Ein zweiter intestinaler Faktor, der Einfluß auf die Entstehung eines peptischen Ulkus ausüben könnte, ist der Speichel: Die Ulkuskrankheit ist dort häufig, wo das Essen gewohnheitsmäßig wenig gekaut und somit wenig Speichel dem Magensaft beigemischt wird. Epidemiologische Studien über die Verbreitung des peptischen Ulkus in verschiedenen Ländern zeigen, daß ein Zusammenhang mit der üblichen Kost und den Essensgewohnheiten besteht (s. Kapitel über "Genuß- und Nahrungsmittel"). MALHOTRA schreibt dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Speichel im Magen einen bedeutenden Einfluß auf die Kontrolle der Magenacidität und auf die Menge der Gallesekretion ins Duodenum zu (88). Der Speichel schützt die Magenschleimhaut, weil er den Gallereflux reduziert. Die Galle wird länger

in der Gallenblase zurückgehalten, verliert dort an Alkalität und damit die Fähigkeit, die Mucosazellen zu zerstören. Nach Ansicht des Autors kann Galle entweder direkt die Magen- oder Duodenalschleimhaut schädigen oder die gastroduodenale Mukosa vulnerabel für den aziden Magensaft machen.

Auch langkettige Fettsäuren führen zu einer stärkeren Kontraktion der Gallenblase. In Südindien, wo die Kost langkettige Fettsäuren enthält, sind Ulcera häufig, in Nordindien, mit vorwiegend kurzkettigen Fettsäuren in der Nahrung, dagegen selten (88).

Der dritte Faktor im Gastroduodenalbereich, der einem Ulkus Vorschub leisten kann, ist eine zu lange Nahrungsretention im Magen. Diese kann zu einer langdauernden Hypersekretion von saurem Magensaft und damit zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der aggressiven Faktoren führen. Verursacht werden kann eine überlange Nahrungsretention durch Pylorusstenose oder durch eine insgesamt verringerte Magenmotilität (25b).

Die vierte Möglichkeit zur Entstehung eines peptischen Ulkus aufgrund einer fehlerhaften Regulation intestinaler Funktionsabläufe ist eine pathologisch vermehrte Sekretinproduktion. Diese löst eine verstärkte Bicarbonatsekretion im Pankreas aus, welche eine verstärkte Alkalisierung des Duodenalsaftes bewirkt. Starke Alkalisierung des Duodenalsaftes führt über einen physiologischen Mechanismus zu einer exzessiven Gastrin- und Säuresekretion im Magen. Als Endprodukt dieser Kette könnte nach Meinung PÖTHs (116) ein peptisches Ulkus entstehen.

f) Genuß- und Nahrungsmittel als Risikofaktoren

Die meisten Arbeiten über die Bedeutung von Genußmitteln für die Entstehung von Magenduodenalulcera weisen auf den Zusammenhang zwischen (Zigaretten-) Rauchen und erhöhter Ulkusincidenz hin.

Einen direkten Zusammenhang zwischen Rauchen und Ulkusgenese sehen WERNER (155) und NOVIS (104). Diese Autoren stellten fest, daß bei Zigarettenrauchern abhängig von der Anzahl der gerauchten Zigaretten (104) die Magensekretion zunimmt (155). Im einzelnen stellte WERNER eine Zunahme des

Pepsinspiegels und der freien Salzsäure, sowie des Histaminspiegels um das 100 - 200fache fest. NOVIS beobachtete, daß die Höhe der basalen Säureproduktion - wahrscheinlich über Vagusreiz - positiv beeinflußt wird von der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten, und daß ferner bei der Mehrzahl der Raucher, die ein Ulkus entwickelten, eine höhere basale Säureproduktion gemessen wurde. WERNER macht daneben einen direkten toxischen Effekt auf die vegetativen Ganglien und die Blutgefäße des Magens für die Ulkusentstehung verantwortlich.

Obwohl nach JÖRGENSEN (55) und MONSON (96c) der weitaus größte Teil der Gastroduodenalulkusträger Raucher sind (nach MONSON 82 % aller Ulkuspatienten im Gegensatz zu 74 % bei Kontrollgruppen bzw. rauchen 1,3 mal so viele Gastroduodenalpatienten als gesunde Kontrollpersonen) bezweifeln die meisten Autoren einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Ulkus (6a, b, 18, 33, 55, 96c). Sie sehen das Rauchen als einen zusätzlichen Risikofaktor für die Ulkusentstehung, als krankheitserschwerend für Personen, die bereits ein Ulkus haben und als Störfaktor der Ulkusheilung (96c).

Hauptargument für diese These ist, daß entgegen der Ansicht von WERNER (155) und JOVICIC (56) das Ulkus in seiner Entstehung und Ausbreitung unabhängig von der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten ist. Ein direkt durch Rauchen induziertes Ulkus müßte nach Meinung der Autoren bei höherem Zigarettenkonsum früher und stärker auftreten (6a, b, 18, 33, 55, 96c, 109). Die Autoren weisen vielmehr auf die möglichen gemeinsamen Ursachen von Rauchen und Ulkuskrankheit hin. So beschreibt MONSON (96 c) Raucher als mehr neurotisch und extrovertiert und daher stärker ulkusgefährdet als Nichtraucher.

Ein weiterer Faktor für die Ulkusentstehung bei Rauchern könnte das Alter sein, in dem die Patienten mit Rauchen begonnen hatten. MONSON (96c) berichtet, daß Duodenalulkus-Patienten eher zur Zigarette griffen als ulkusfreie Kontrollgruppen.

Während sich zumindest über die positive Korrelation zwischen Rauchen und Ulkusentstehung die Autoren einig sind, sind die Literaturangaben über den Einfluß anderer Genußmittel wie Alkohol und Coffein bei der Geschwürsgenese widersprüchlich.

Während BOCK (6a, b) die Beziehung zwischen Zigarettenrauchen und peptischem Geschwür unterstreicht, Kaffee-und Alkoholgenuß dagegen bei der Ulkusentstehung keine Rolle zuschreibt, betont BOJANOWICZ (7) den großen Einfluß von Alkohol- und Zigarettenabusus sowie des Genusses von starkem schwarzen Tee und Bohnenkaffee auf die Häufigkeit der Ulkusentstehung.

FORSTER (33) und COOKE (18) kommen zu dem Ergebnis, daß Alkohol- und Kaffeegenuß ihre Bedeutung als zusätzliche Faktoren bei der Entstehung von Magen-Darm-Ulcera erlangen, wenn auch nur in Kombination miteinander oder in Verbindung mit Zigarettenrauchen.

Eine gewisse Rolle bei der Entstehung peptischer Geschwüre scheinen auch Ernährungsfaktoren allgemeiner Art zu spielen. Vor allem Duodenalulkuspatienten essen im Durchschnitt häufiger als Magengesunde in Restaurants oder Kantinen (18, 33).

In diesem Zusammenhang ist auch die in einem anderen Kapitel ("Intestinale Risikofaktoren") näher beschriebene Assoziation zwischen langkettigen Fettsäuren und Ulkusgenese zu erwähnen. Kost, die vorwiegend langkettige Fettsäuren enthält, führt nach MALHOTRA (88) häufiger zu Ulcera. In Gegenden, wo die Nahrung hauptsächlich kurzkettige Fettsäuren enthält, ist das Ulkus dagegen selten.

Pathophysiologisch führen langkettige Fettsäuren zu einer stärkeren Kontraktion der Gallenblase. Die zurückfließende Galle schädigt die Magen- und Darmmukosa.

g) Blutdruck und Durchblutung als Risikofaktoren

Es scheint gesichert, daß Blutdruck und Ulkusinzidenz streng negativ miteinander korreliert sind. Nach GLASS (38a) ist die Zahl der Magen- bzw. Duodenalulcera bei Patienten mit niedrigem Blutdruck (systol. RR unter 100 mm Hg) 2 1/2 mal größer als bei Patienten mit sonstigen Magen- oder Gallebeschwerden. McGUIGAN (92) beschreibt eine streng negative Korrelation vor allem bei Männern zwischen 40 und 49 Jahren. Andere Autoren sehen neben dem niedrigen Blutdruck auch in der Bradycardie einen Risikofaktor für die Entstehung eines peptischen Geschwürs und deuten beides als Hinweis auf den eventuellen vagotonen Hintergrund der Krankheit (169).

Unter dem Gesichtspunkt der Durchblutung der Magenmukosa sieht DEMLING neben anderen Faktoren die Entstehung des Ulkus. Die ausreichende Blutversorgung der Magenschleimhaut ist ein wichtiger protektiver Faktor. So kommen z.B. Gefäßkrankheiten, die Koronarsklerose und die Ulkuskrankheit in statistisch signifikanter Weise gehäuft zusammen vor. Auch eine Beziehung zwischen dem Altersulkus und einer Verkalkung der A. gastrica sinistra konnte nachgewiesen werden (22a, e).

Die pathogenetische Erklärung vermutet DEMLING in einem Zusammenhang zwischen Minderdurchblutung und Aciditätszunahme der Magenschleimhaut (22a, e).

4. Das Ulkus beim Kind

Wenn auch das Kindesalter an sich kein erhöhtes Risiko für eine Ulkusentstehung birgt - die Ulkusincidenz bei Kindern bis 15 Jahren beträgt 3 : 100 000 (60) - sei dennoch dem Ulkus im Kindesalter zum Schluß ein Kapitel gewidmet.

Die meisten Ulcera im Kindesalter (ca. 50 %) treten ohne ein erkennbares pathogenetisches Substrat auf (124, 132). Den übrigen kann man folgende ätiologische Faktoren zuordnen: ZNS-Trauma, Tumoren, Infektionen, Septicämien, Verbrennungen, Streß (Geburtsstreß!), Salicylat- und Steroidbehandlung (124). Bei Kindern bis zu 2 Jahren ist das Ulkus im allgemeinen vergesellschaftet mit schweren Systemkrankheiten (Streßulkus bei Meningitis oder Septicämie). Bei älteren Kindern ist dagegen oft ein chronischer Verlauf zu beobachten (167). Die Krankheit tritt vorwiegend auf zwischen dem 3. Monat und dem 15. Lebensjahr; der Durchschnitt liegt bei 8,3 Jahren (132). Bei fast der Hälfte der kranken Kinder ist eine Familienanamnese festzustellen (60, 117, 132), wobei der Vater doppelt so häufig betroffen ist wie die Mutter. Knaben erkranken am peptischen Ulkus viermal so häufig wie Mädchen (60, 132).

Das Duodenalulkus wird etwa 6 mal so oft diagnostiziert wie das Magenulkus (60, 150). Auffallend ist die hohe Komplikationsrate: Bei etwa 60 % kommt es zu Blutungen oder Perforationen (132, 167).

II. WELCHE KOMBINATIONEN VON RISIKOFAKTOREN FINDEN SICH BESONDERS HÄUFIG?

1. Kombination von Medikamenten und Genußmitteln untereinander und mit anderen Risikofaktoren

BOCK (6a, b) beschreibt das peptische Ulkus als eine komplexe Krankheit, deren Pathogenese nicht im einzelnen geklärt ist. Als gesichert gelten lediglich die enge Beziehung zur chronischen Gastritis und die Notwendigkeit der Anwesenheit von Säure.

Dazu kommt eine Vielzahl begünstigender Faktoren wie z.B. Alkohol, Rauchen, Aspirin- und Kortikoideinnahme, Depression und Streß. Das peptische Ulkus entsteht als Produkt der Interaktion von chronischer Gastritis, Säure und Pepsin und einem oder mehreren dieser begünstigenden Faktoren.

Die am häufigsten beschriebene ulcerogene Kombination ist die eines Medikaments, vor allem des Aspirin mit einem anderen Medikament oder Genußmittel.

DUGGAN stellte in Australien eine außergewöhnlich hohe Inzidenz für das Ulcus ventriculi bei Personen fest, die zur Schmerzbekämpfung häufig ein Pulver benutzten, das als Wirkstoffe die Kombination APC (Aspirin + Phenacetin + Coffein) enthielt. Ein Großteil dieser Patienten waren Frauen; 92 % der Ulkuspatientinnen gaben bei der Befragung an, oft zu diesem Medikament gegriffen zu haben (27).

Weitaus ulcerogener als Aspirin allein wird von St. JOHN (143) und im Editorial: Aspirin und Chronic Gastric Ulcer (162) die Kombination Aspirin, Phenacetin und Coffein beschrieben.

PHILLIPS stellte bei Patienten mit Nephropathien, die gleichzeitig mit APC behandelt wurden, eine erhöhte Ulkusinzidenz fest (111).

DUGGAN und SHAW (29, 136) schreiben der Kombination von Aspirin mit Indomethazin eine erhöhte Ulkusneigung zu.

COOKE konnte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Indomethazin oder Phenylbutazon in Kombination mit Kortikosteroiden behandelt wurden, einen Anstieg peptischer Geschwüre feststellen (18).

Die ulcerogene Wirkung eines an sich nicht unbestritten ulcerogen wirkenden Medikaments, dem Kortison, bei Verabreichung an Patienten, die an einer sogenannten Zweitkrankheit des peptischen Geschwürs leiden, beschreibt KAISER (57).

Eine gleichgerichtete Wirkung als starke Barrierebrecher der Magenmukosa schreibt CAPRON dem Aspirin und der Galle bei Patienten mit duodeno-gastrischem Reflux, die gleichzeitig Aspirin einnahmen, zu (12).

SKILLMAN berichtet von erhöhter H-Rückdiffusion und Ulkusinzidenz bei Patienten, bei denen sich zum erhöhten Gallereflux ein kombinierter Alkohol- und Aspirin-(ab)usus gesellte. Eine weitere Verstärkung der ulcerogenen Wirkung erfuhr diese Kombination durch eine gleichzeitige Steroidtherapie (139).

Eine erhöhte Inzidenz des chronischen Duodenalulkus bei gleichzeitigem Aspiringebrauch und Alkoholgenuß stellte COOKE fest (18). In diesem Zusammenhang sei noch einmal darauf hingewiesen, daß Alkoholgenuß allein als Risikofaktor umstritten ist.

Eine strenge Assoziation der Kombination mehrerer auch einzeln ulcerogen wirkender Risikofaktoren zum peptischen Geschwür beschreiben BOCK (6a, b) und COOKE (18).

Nach COOKE erhöht eine Anamnese, in der sich familiäre Ulkushäufung, Rauchen und APC-Gebrauch kombinieren, beträchtlich die Chance, an einem Gastroduodenalulkus zu erkranken, wobei vor allem Rauchen und Aspirineinnahme sich in ihrer ulcerogenen Wirkung ergänzen (18).

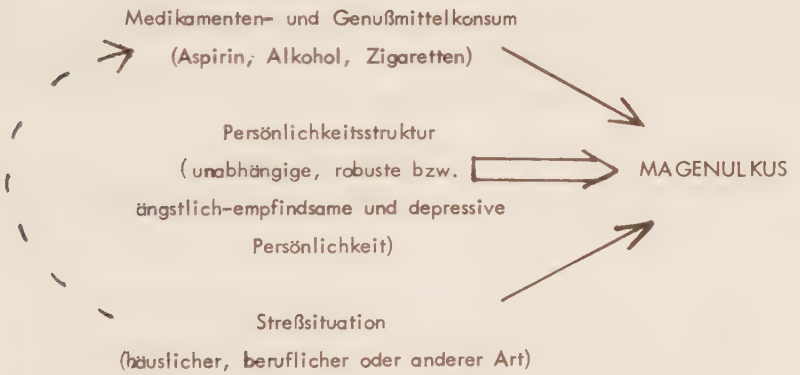
BOCK hält depressive Personen, in erster Linie Frauen, die rauchen, Alkohol trinken und überdies noch Aspirin einnehmen, für besonders ulkusgefährdet (6b).

DOLL berichtet in Lancet (168) von einer positiven Korrelation zwischen Gefäßkrankheiten und Gastroduodenalulkus. Er ist der Ansicht, daß die gemeinsame Basis für beide Erkrankungen im Zigarettenrauchen zu suchen ist.

2. Kombination von Streß mit anderen Risikofaktoren

Physischer und psychischer Streß - sie zählen zu den am häufigsten beschriebenen Risikofaktoren der Ulkuspathogenese - kombinieren sich in ihrer ulcerogenen Wirkung häufig mit anderen Risikofaktoren.

ALP beschreibt die Wechselwirkung und Verknüpfung von individueller Ulkusneigung aufgrund der Persönlichkeitsstruktur, psychischem Streß und Aspirin-, Alkohol- und Zigarettenkonsum zu einem letztlich nicht mehr trennbaren Zusammenspiel gegenseitig abhängiger Faktoren, das schließlich zum chronischen Magengeschwür führt. Nach seinen Beobachtungen liegt bei 30 - 60 % aller Ulkuspatienten die Kombination dieser sich gegenseitig tragenden Faktoren dem Geschwür zugrunde (1).



(nach ALP)

Auch POLEDNAK hält das Zusammenwirken von psychischem Streß, depressiver Grundstimmung und überängstlicher, neurotischer Persönlichkeitsstruktur für ulkusauslösend (114).

BLÜMER vermutet eine höhere Ulkusinzidenz bei Personen, die bei bestehender gastrischer Hypersekretion einer Umweltsituation ausgeliefert sind, die einen spezifischen Konflikt mobilisiert. Er läßt dabei allerdings offen, welcher Faktor die letztlich ulkusmanifestierende Wirkung ausübt (4).

Eine gehäufte Ulkusbildung beobachtete EVERT bei Patienten, bei denen starke emotionelle Belastung von exzessivem Genußmittelkonsum (z.B. Bohnenkaffee) begleitet wurde (29).

Auch physische Streßbelastung als Risikofaktor für die Entstehung eines peptischen Geschwürs geht häufig einher mit anderen ebenfalls ulcerogen wirkenden Faktoren.

So beobachtete MOODY eine erhöhte Ulkusneigung bei traumatisierten Patienten (physikalisches Trauma, Sepsis, hämorrhagischer Schock), wenn diese Patienten gleichzeitig Alkohol- bzw. Aspirinkonsumenten gewesen waren (97b).

Bei Schockpatienten erhöht nach FAHRLÄNDER (30) eine Kortikoidbehandlung die Gefahr einer Ulkusbildung. Er findet Bestätigung durch andere Autoren, die eine Verminderung der Proliferationsrate der Mukosazellschicht unter einer Adrenalin- und Kortikosteroidtherapie physisch gestreßter Patienten beobachteten. Die Folge dieser Schwächung eines defensiven Faktors war eine erhöhte Empfindlichkeit der Schleimhaut gegenüber Säureangriff (165).

Ein zusätzliches Risiko bildet physischer Streß für Patienten mit einem Leberschaden (153) oder einer bestehenden basalen Hypersekretion, vor allem in Kombination mit einer Steroidtherapie (24).

3. Kombination genetisch-hereditärer und konstitutioneller Faktoren untereinander und mit anderen Risikofaktoren

Wie bereits erwähnt (s. Abschnitt genetisch-hereditäre Faktoren), ist eine Kombination von positiver Familienanamnese und der Blutgruppe 0 ein wichtiger Faktor bei der evtl. Disposition zum Ulkuspatienten (52, 77).

Vor allem beim Duodenalulkus ist nach KUBICKOVA häufig ein Zusammentreffen dieser beiden Faktoren zu beobachten (77). Personen der Blutgruppe 0 sollen nach schweren Verbrennungen in weit höherem Prozentsatz Gastroduodenalulcera entwickeln als Patienten mit anderen Blutgruppen (164).

JIRASEK beobachtete eine erhöhte Ulkusinzidenz bei Personen, die an primärem Hyperparathyreoidismus, Mucoviscidose oder Magencarcinom erkrankt waren und außerdem eine positive Familienanamnese bezüglich eines Ulkus aufwiesen (52).

Ein verstärktes Auftreten peptischer Ulceration abhängig von Arbeitsbedingungen, Alkohol- und Zigarettengenuß, Trinken von schwarzem Tee und Bohnenkaffe in Kombination mit endogenen Faktoren wie Konstitutionstyp, Alter und Geschlecht stellte BOJANOWICZ fest.

Jüngere Männer und Pykniker trinken öfters Alkohol, Bohnenkaffee und rauchen intensiver Zigaretten. Bei ihnen überwiegen diese exogenen Faktoren der Ulkuspathogenese. Dagegen erfüllen bei älteren Personen und Leptosomen die endogenen Faktoren die ulkusmanifestierende Funktion (7).

Ähnliche Ergebnisse werden von MONSON berichtet: Er konnte eine erhöhte Ulkusinzidenz bei Leptosomen, die gleichzeitig starke Raucher waren, feststellen (96c).

4. In einer Arbeit wird noch über eine überdurchschnittliche Ulkusgefährdung bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen berichtet, da sich diese häufig mit Pylorusinkontinenz und Gallereflux kombiniert (165).

III. BESTEHT EINE ALTERSABHÄNGIGKEIT DER WIRKSAMKEIT VON RISIKOFAKTOREN?

Das Ulcus ventriculi unterscheidet sich in der Altersverteilung deutlich vom Ulcus duodeni. Das Magengeschwür nimmt mit steigendem Lebensalter an Häufigkeit zu (3, 15), während das Duodenalulkus ein breites Häufigkeitsplateau über das ganze Erwachsenenalter hin aufweist (3). Nach BÜCHNER/GRUNDMANN (10) und GYR (43) bevorzugt das Ulcus duodeni vorwiegend Männer des jüngeren und mittleren Lebensalters mit einem Häufigkeitsmaximum im 4. und 5. Lebensjahrzehnt (22c, 43). Mit zunehmendem Alter verlagert sich die Lokalisation auf den Pylorusbereich und ins Antrum des Magens. Das Ulkus des höheren Lebensalters findet sich häufiger bei Frauen und ist praktisch ausschließlich im Antrum lokalisiert (10).

MENDELOFF ist der Ansicht, daß 2,5 % der Männer zwischen 25 und 44 Jahren und 3,5 % der Männer im Alter von 45 bis 75 Jahren ein Duodenalulkus haben (94).

CLARKE beobachtete eine relativ geringe Prävalenz in der Altersstufe zwischen 35 und 44 Jahren, die höchste Prävalenz bei Personen von 55 bis 64 Jahren, wobei die höheren sozialen Klassen stärker betroffen sind. Er führt dies auf die größere Bereitschaft der Angehörigen höherer sozialer Schichten zurück, den Krankheitswert der Ulkusbeschwerden zu erkennen (15).

1. Genetisch-hereditäre Faktoren

JIRASEK (52) stellte fest, daß bei Ulkuspatienten, die aus sogenannten Ulkusfamilien stammen, das Häufigkeitsmaximum des Auftretens eines Gastroduodenalulkus in das Jugend- bzw. frühe Erwachsenenalter vorverlagert ist.

Mehr als 60 % dieser Ulkuspatienten sind jünger als 25 Jahre, zu 30 % sogar jünger als 20 Jahre. Dagegen sind Angehörige dieser Altersgruppen bei Ulkuspatienten mit negativer Familienanamnese nur zu 2,5 % vertreten.

Bei weiblichen Ulkuspatienten war die Altersverteilung im ganzen nach oben verschoben.

JIRASEK stellte 2 Gruppen von Ulkuspatienten gegenüber: In der ersten Gruppe waren die Probanden jeweils in ihrer Familie die einzigen Ulkuspatienten, in der zweiten Gruppe litten außer den Probanden noch ein oder mehrere nahe Verwandte an einem Ulkus. In der Gruppe eins erwies sich die Ulkusinzidenz in der Altersgruppe unter 30 Jahren als relativ niedrig (37 %). Mit fortschreitendem Alter stieg die Ulkushäufigkeit an auf 67,7 % in der Altersgruppe zwischen 31 und 55 Jahren und 68,8 % bei den über 50jährigen. Demgegenüber zeigten die Patienten mit positiver Familienanamnese eine genau gegensätzliche Altersverteilung. 61,7 % dieser Ulkuspatienten waren jünger als 30 Jahre, 33,3 % im Alter zwischen 31 und 50 Jahren und 41,8 % älter als 50 Jahre.

Außerdem fiel auf, daß das Ulkus in umso höherem Prozentsatz in jungen Jahren auftrat, je mehr Verwandte 1. Grades eines Patienten Ulkusträger waren: 34,5 % der unter 20jährigen Ulkuspatienten hatten einen ulkuskranken Verwandten (Elternteil oder Geschwister), 49 % dagegen zwei oder mehrere Ulkuspatienten in der Familie.

Die 21-30jährigen Patienten dagegen wiesen zu 38,9 % einen und zu 33,9 % mehrere Ulkusträger in der Familie auf, die 31-50jährigen hatten zu 30 % einen und nur noch in 5 % der Fälle mehrere ulkuskranke Verwandte.

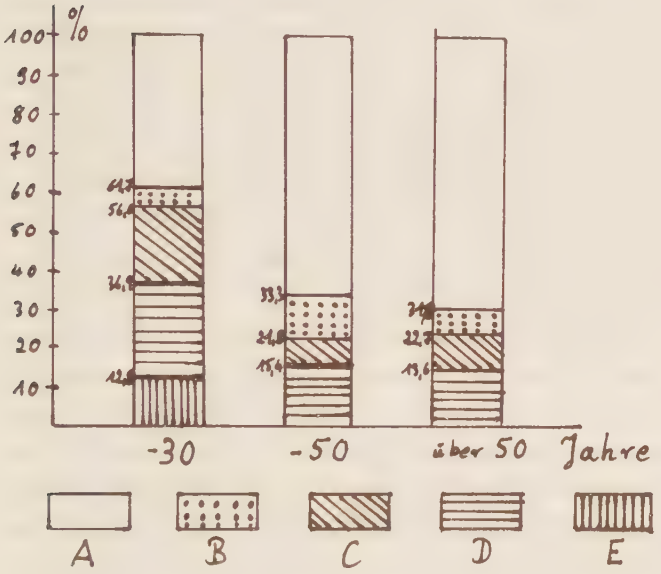


Abbildung: Inzidenz des peptischen Ulkus unter den Verwandten der Probanden

A Proband als allein betroffenes Familienmitglied

B Peptisches Geschwür nur unter Geschwistern

C Peptisches Geschwür bei der Mutter oder ihrer Familie

D Peptisches Geschwür beim Vater oder seiner Familie

E Peptisches Geschwür bei beiden Elternteilen oder ihren Familien

(nach JIRASEK)

Einen weiteren Hinweis, daß das Auftreten des peptischen Ulkus in frühen Lebensjahren hereditär-genetisch begründet sein kann, gibt EBERHARD (28):

Bei seinen Zwillingsforschungen stellte er fest, daß die hinsichtlich eines Gastroduodenalulkus konkordanten monozygoten Zwillinge signifikant jünger waren als die konkordanten dizygoten Zwillinge.

2. Das Ulkus als Krankheit der Persönlichkeit

Nach von KRESS gilt das peptische Ulkus als Prototyp einer psychosomatischen Krankheit vor allem bei Adolescenten und jugendlichen Erwachsenen (76).

OVERBECK (107a) stellte dagegen fest, daß sich viele Merkmale einer typischen "Ulkuspersönlichkeit", wie z.B. Konkurrenzstreben, Ehrgeiz, übertriebener Ordnungssinn, Gewinnsucht usw. erst im Alter entwickeln. Ältere Ulkuspatienten (28 - 45 Jahre) unterscheiden sich seiner Ansicht nach deutlich von jüngeren (19 - 23 Jahre) durch bestimmte Haltungen, die allgemein nicht als altersabhängig gelten. Die Gruppe der älteren Ulkusträger war deutlich daran interessiert, andere zu lenken und zu übertreffen. Sie glaubten, ordentlicher und wahrheitsliebender zu sein und konzentrierter arbeiten zu können als jüngere. Darüberhinaus waren sie darauf eingestellt, daß man sie für besonders wertvolle Menschen hält und als starke Persönlichkeiten einschätzt. Der Autor interpretiert diesen Befund dahingehend, daß die als ulkustypisch angesehenen Fehlhaltungen (Konkurrenzstreben, Geltungsbedürfnis, Ehrgeizproblematik, stärkerer Gewissensdruck) deshalb besonders bei älteren Patienten anzutreffen sind, weil es im Laufe des Lebens zu stärkerer Verinnerlichung der speziellen Konflikte gekommen ist. Gleichzeitig werden eigene Wünsche nach Passivität und Abhängigkeit stärker abgelehnt und verdrängt. Krankheitsdauer und Alter des Patienten scheinen also einen Einfluß auf das Ausmaß der Verinnerlichung und der Verdrängung der spezifischen Konflikte zu haben.

3. Streß

Akute Ulcera treten - abhängig von der Altersverteilung der Stressoren (Operationen, Traumata, Verbrennungen) - in allen Altersgruppen auf (102). Dennoch scheinen Patienten in der 5. Dekade und darüber (Altersdurchschnitt 57 Jahre) eher auf einen physischen Streßreiz mit einem peptischen Geschwür zu reagieren als jüngere Patienten (24, 50).

CZAJAs Untersuchungen an schwer verbrannten Patienten ergaben ein Auftreten von Ulcerationen erst jenseits des 50. Lebensjahres bis hinauf etwa zum 8. Lebensjahrzehnt. Jüngere Verbrennungspatienten erkrankten sehr selten an einem Gastroduodenalulkus (19).

Auch SCHELLERER stellte eine erhöhte Ulkusinzidenz bei gestreßten Patienten erst im Alter von über 50 Jahren fest. Bei Patienten, die sich im schweren Schockzustand (Schockindex 1 - 1,5) befanden, lag der Altersdurchschnitt der Patienten, die ein peptisches Geschwür entwickelten, bei 50,8 Jahren. Die Schockpatienten, die keine Ulceration aufwiesen, waren durchschnittlich 44,3 Jahre alt (127 d).

Eine Ausnahme dieser Altersverteilung bei Patienten mit einem Streßulkus bildet das Cushing-Ulkus bei Kindern. Einige Autoren beschreiben, daß nach neurochirurgischen Eingriffen an Kindern zwischen 3 und 14 Jahren diese relativ häufig Ulcera entwickelten, die darüber hinaus in vielen Fällen kompliziert verliefen (166). Nach Ansicht v. KRESS' erscheint das Ulkus bei Säuglingen und Kleinkindern ohnehin so gut wie immer nur als Symptom einer Grundkrankheit (Meningitis, Intoxikation, Enteritis, Verbrennung) (76).

4. Endokrine Dysfunktion

Eine Altersabhängigkeit der Auswirkung endokriner Funktionsstörungen könnte sich im gehäuften Auftreten peptischer Geschwüre bei älteren Frauen nach der Menopause ausdrücken. In diesem Alter kommt bei sinkendem FSH- und Östrogenspiegel die ulkusverhütende Wirkung dieser Hormone nicht mehr zum Tragen.

5. Medikamente als Risikofaktoren

Die ulcerogen wirkende Kombination Aspirin, Alkohol, Rauchen, verbunden mit psychischem Streß und Depression kann bei Personen aller Altersgruppen zu einem Gastroduodenalulkus führen. Der Altersdurchschnitt liegt nach BOCK bei 57 Jahren bei einer Breite von 22 bis 87 Jahren (6b).

Dagegen scheint eine Kortikosteroidtherapie ihre ulcerogene Wirkung vor allem bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres zu entfalten. 70 % der nach Therapie mit hohen Prednisondosen ulkuskranken Patienten waren zwischen 51 und 90 Jahre alt.

Das beste Beispiel für die ulcerogene Wirkung medikamentöser Therapie bei Patienten einer bestimmten Altersgruppe gibt DUGGAN: Bei Untersuchungen von Frauen

im mittleren Lebensalter stellte er fest, daß Frauen dieser Altersgruppe in einer bestimmten Region in Australien ungewöhnlich oft zu einem Schmerzmittel griffen, das die - mittlerweile als ulcerogen bekannte - Kombination Aspirin, Phenacetin und Coffein enthielt (durchschnittlich 1460 mal im Jahr). Bei diesen jungen Frauen lag die Incidenz des Ulcus ventriculi ebenfalls weit über dem Durchschnitt (27).

6. Das "hepatogene Ulkus"

STROBACH stellt fest, daß das Durchschnittsalter bei Patienten mit Duodenalulkus 25 Jahre, mit Magenulkus 33 Jahre beträgt.

Patienten, bei denen sich das Ulkus nach einem Leberschaden entwickelte, waren durchschnittlich 48,9 Jahre (Ersterkrankung) bzw. 54,5 Jahre (Rezidiv) alt.

STROBACH führt diese Anhebung des Durchschnittsalters der Ulkuspatienten darauf zurück, daß die Leberzirrhose, die die potenteste ulcerogene Lebererkrankung darstellt, eine Krankheit des höheren Lebensalters ist (144).

7. Intestinale Faktoren

Die atrophische Gastritis, die häufig dem Magenulkus vorausgeht und oft vergesellschaftet ist mit Gallereflux, Aspirineinnahme, Rauchen und Alkoholgenuß, nimmt jenseits des 40. Lebensjahres stark zu (165). DEMLING diagnostizierte die Gastritis vor allem bei Patienten der Altersstufe, in der auch das Ulcus ventriculi besonders häufig ist (Gipfel 5. Dekade).

Dagegen fand er bei Duodenalulkusträgern (Gipfel 3. und 4. Dekade) häufig eine normale Schleimhaut, eine Feststellung, die mit dem Auftreten des Duodenalulkus bei vorwiegend jüngeren Menschen erklärt werden kann (22c).

8. Lebensgewohnheiten, Genuß- und Nahrungsmittel als Risikofaktoren

PFEIFFER konnte feststellen, daß durch Rauchen (mit-)verursachte Ulcera Personen jeglichen Alters, also vor allem auch jugendliche Raucher treffen können (109). FORSTER beobachtete beim auf Rauchen und Alkoholgenuß zurückgeführten Duo-

denalulkus eine zweigipflige Häufigkeitsverteilung. Ein Gipfel liegt um das 40., der zweite um das 60. Lebensjahr. Dagegen nimmt die Häufigkeit des Ulcus ventriculi kontinuierlich zu mit einem Maximum um das 60. Lebensjahr (33).

Eine umfassende Untersuchung derjenigen Risikofaktoren der Ulkuspathogenese, die im weitesten Sinn mit Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüssen in Zusammenhang gebracht werden können und ihrer Altersabhängigkeit erstellte BOJANOWICZ (7):

Nach seinen Feststellungen sind 13 % der Ulkuspatienten 19 - 29, 55,3 % sind 30 - 49 und 31,6 % 50 - 73 Jahre alt. Das Zahlenverhältnis der Ulkuskranken unter 30 Jahren zu den 30 - 49jährigen und den über 50jährigen beträgt 1 : 4 : 2,4. Bei Patienten über 50 Jahren überwog das Magenulkus, bei jüngeren Patienten das Duodenalulkus.

Zu folgenden Faktoren der Ulkusgenese war das Alter der Patienten hoch oder signifikant korreliert:

a) Soziale Verhältnisse
   1) Wohnort
   2) Geburtsort
   3) familiäre Belastung

Diese Faktoren waren nur bei Älteren von signifikanter Bedeutung für die Ulkushäufigkeit. Bei ihnen liegt eine schlechtere Anpassungsfähigkeit an negative Einflüsse vor, wie sie sich z.B. aus der Übersiedlung vom Land in die Stadt ergeben können. Dagegen spielen die Wohnverhältnisse keine Rolle.

b) Arbeitsbedingungen
   1) Physische oder geistige Arbeit
   2) Nervenaufreibende Arbeit
   3) Leitende Stellung

c) Ernährungsweise und Genußmittel
   1) Alkohol
   2) Zigaretten
   3) Bohnenkaffee

4) Schwarzer Tee

5) Fleischzubereitung

Jüngere Männer waren in der Einhaltung einer Diät sorgloser, tranken öfter Alkohol, Bohnenkaffee, schwarzen Tee, rauchten mehr Zigaretten als Ältere und erkrankten auch häufiger. Allgemein konnte der Autor bei jüngeren Ulkuspatienten ein Überwiegen exogener Faktoren feststellen, während das Ulkus bei älteren Patienten eher auf endogene Faktoren zurückzuführen war.

9. Blutdruck und Durchblutung als Risikofaktoren

Die strenge Assoziation zwischen niedrigem Blutdruck und peptischem Ulkus wird nach Ansicht McGUIGANS vor allem bei männlichen Patienten im Alter von 40 - 49 Jahren beobachtet. Bei anderen Altersgruppen ist die negative Korrelation von Blutdruck und Gastroduodenalulkus nicht so stark ausgeprägt, am schwächsten bei den über 50jährigen (92).

Altersabhängige Durchblutungsstörungen im Gastrointestinalbereich werden dem sog. "Altersulkus" zugrundegelegt (3, 22e, 23b, 76). Nach dem 50. Lebensjahr auftretend, zeichnet es sich durch eine lange Anamnese, schlechte Heilungstendenz, Blutungsneigung und die Gefahr der malignen Entartung aus (23b).

Das "Kriegsulkus" ist weitgehend mit dem Altersulkus identisch, weil im Krieg häufiger Menschen im höheren Lebensalter an einem Ulkus erkranken als im Frieden (23b).

Dem klinischen Begriff des Altersulkus kann als morphologisches Äquivalent eine sekundäre sklerosierend-proliferierende Arteriitis an die Seite gestellt werden: Im fortschreitenden Alter, signifikant in der Altersgruppe von 61 - 65 Jahren, antwortet das Gefäß im Ulkusgrund auf einen entzündlichen Reiz häufiger mit der Sklerose seiner Wandung als in jungen Lebensjahren. Nicht selten sind im Alter Riesenulcera des Magens mit einem Durchmesser von 3 - 12 cm (23b).

DEMLING stellt einen Zusammenhang zwischen dem Altersulkus und der Verkalkung der A. gastrica sinistra fest. Die pathogenetische Erklärung für die Entstehung des Altersulkus sieht er in der Aciditätszunahme der Magenschleimhaut aufgrund der Minderdurchblutung (22e).

IV. BESTEHT EINE GESCHLECHTSSPEZIFISCHE VERSCHIEBUNG DER RISIKO-FAKTOREN?

Die Geschlechterverteilung des Gastroduodenalgeschwürs änderte sich im Verlauf der vergangenen 100 Jahre (5a, b).

Während im 19. Jahrhundert das peptische Geschwür - damals noch eine seltene Erkrankung - vorwiegend die Krankheit jüngerer Frauen war (3, 163), sind heute die Männer stärker betroffen als die Frauen.

Die Zahlen über die Geschlechterverteilung schwanken in der Literatur von 3,3 : 1 (33, 43) über 7 : 1 (147) bis hin zu 9 : 1 (22e) für das Duodenalulkus und von 1,8 : 1 (33) bis 4 : 1 (22e) für das Ulcus ventriculi.

IPPOLITI stellte anhand von Sektionsstatistiken fest, daß 14,2 % der Männer und 7,7 % der Frauen ein peptisches Geschwür haben (48).

Insbesondere das Duodenalulkus befällt vorwiegend Männer der jüngeren und mittleren Altersklassen (10, 43, 145), während sich das Ulcus ventriculi häufiger bei Frauen im höheren Lebensalter findet (10). Die jährliche Inzidenz des Duodenalulkus beträgt für Männer 1 - 3,5 / 1000, Frauen erkranken etwa zu 25 - 40 % der Häufigkeit der Männer.

Die Inzidenz des Magengeschwürs liegt für Männer bei 0,5/1000/Jahr, die der Frauen beträgt hier etwa 60 - 80 % (145). Allerdings scheint die Dominanz der Männer bei der Ulkusinzidenz nach Ansicht STURDEVANTs (145) abzunehmen.

Frauen weisen einen niedrigeren basalen und maximalen Säureausstoß als Männer vor (104), eventuell in Abhängigkeit von der kleineren Statur und der geringeren Parietalzellmasse.

NOVIS (104) beschreibt eine signifikante Korrelation zwischen Körpergewicht und MAO.

Nach JIRASEK (52) und NOVIS (104) ist die Zahl der Parietalzellen bei Frauen erheblich geringer als bei Männern (0,88 Billionen (♀) zu 1,09 Billionen (♂).

1. Genetisch-hereditäre Faktoren

KUBICKOVA (77) stellte für das peptische Geschwür eine Geschlechtervertei-lung Männer : Frauen = 7 : 3 fest.

Beim familiär gehäuften Ulkus waren Verwandte von weiblichen Patienten signifikant häufiger betroffen als die von männlichen Patienten. Dies führt den Autor zu dem Schluß, daß Ulcera familiär gebunden sind, bei Frauen jedoch eine stärkere genetische Disposition für die Manifestation des peptischen Geschwürs nötig sein muß als bei Männern.

JIRASEK (52) kam in seiner ausführlichen Studie über die mögliche genetische Veranlagung der Ulkuskrankheit zu folgenden Ergebnissen:

a) Bei Probanden, die aus sog."Ulkusfamilien" stammen, ist das Verhältnis Männer : Frauen abhängig vom Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn:

Krankheitsbeginn	unter 20 Jahren	3,9 : 1
	unter 30 Jahren	2,9 : 1
	unter 40 Jahren	2,7 : 1
	41 Jahre und darüber	1,9 : 1

Hierbei ist zu beachten, daß die Krankheit bei Frauen in einem höheren Lebensalter ihren Häufigkeitsgipfel erreicht (41 - 50 Jahre) als bei Männern (unter 20 Jahren).

b) Geschlechtsverhältnis der Eltern und Geschwister des Probanden im Verhältnis zum Geschlecht des Probanden:

Geschlecht des Probanden	Ulkuskranke Verwandte des Patienten in %			
	Väter	Mütter	Brüder	Schwestern
männlich	23,6	15,4	15,0	7,5
weiblich	32,3	9,7	15,2	17,4

Das Gesamtverhältnis kranker Väter zu kranken Müttern lag bei 1,8 : 1, d.h. die Mütter waren relativ häufig am Ulkus erkrankt. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren (60, 96a, 117), die die Väter eines Probanden etwa doppelt so häufig erkrankt sahen wie die Mütter.

JIRASEK (52) erklärt diesen Unterschied damit, daß Männer in einem früheren Alter erkranken als Frauen und daß die Mütter eines Probanden umso häufiger die Krankheit entwickeln , desto früher der Proband erkrankt.

c) Das Geschlechterverhältnis der ulkuskranken Eltern des Probanden (Väter : Mütter) betrug, wenn der Krankheitsbeginn beim Probanden

unter 20 Jahren lag	1,4 : 1
über 20 Jahren lag	2,8 : 1

d) Erkrankungshäufigkeit bei Geschwistern der Eltern des Probanden:

	Anzahl der untersuchten Geschwister der Eltern	davon krank
Geschwister der Väter (Väter gesund und krank)	166	17
Geschwister der Mütter (Mütter gesund und krank)	163	24

Die Mütter eines Probanden, gesund oder selbst am Ulkus erkrankt, haben mehr kranke Geschwister als die Väter.

Aufgrund dieser Feststellungen kommt der Autor zu folgenden Schlüssen:

1) In "Ulkusfamilien" sind bei den jüngeren Altersgruppen die Männer deutlich häufiger betroffen als die Frauen. Vor allem im Alter unter 20 Jahren ist das Geschlechterverhältnis zugunsten der Männer verschoben.
2) Das Geschlechterverhältnis der ulkuskranken Eltern eines Probanden ist in "Ulkusfamilien" zugunsten der Mütter - im Vergleich zur Normalbevölkerung - verschoben.
3) Das Geschlechterverhältnis der kranken Eltern des Probanden ändert sich abhängig vom Alter des Probanden bei Krankheitsbeginn.
   Bei jungen Probanden (- 20 Jahre) sind die Mütter relativ häufig ulkuskrank.

4) Weibliche Probanden haben häufiger einen kranken Vater, bei männlichen Patienten ist dagegen die Mutter relativ häufig erkrankt.

Der Autor leitet u.a. aus diesen Erkenntnissen einen vom Geschlecht beeinflußten, x-chromosomal gesteuerten Typ der Heredität des peptischen Ulkus ab:

1) Unterschiede in der Geschlechterverteilung der Krankheit und andere Faktoren lassen bei Frauen eine geringere Bereitschaft zur Ulkusentwicklung vermuten. Beim weiblichen Geschlecht scheint eine dichtere Kumulation von ulcerogenen Fakten für die Manifestation der Krankheit vonnöten zu sein als bei Männern.
2) Geschwister und Kinder ulkuskranker Frauen sind überdurchschnittlich häufig selbst an einem Ulkus erkrankt.
3) Die kranke Mutter neigt dazu, die Krankheit an Söhne und Töchter zu vererben (Söhne erkranken 3mal häufiger), während der kranke Vater die Krankheit eher auf die Töchter überträgt.
4) Ein gesunder Vater des Probanden läßt eine geringe Krankheitsbereitschaft bei den Geschwistern des Probanden erwarten (3 %), bei einer gesunden Mutter erkranken dagegen 9 % der Geschwister.

Diese Feststellungen zum familiär gebundenen Auftreten des peptischen Geschwürs lassen eine multifaktorielle Veranlagung zur Ulkusentstehung vermuten, die durch das Geschlecht beeinflußt wird.

Aufgrund seiner Forschungsergebnisse diskutiert der Autor ein Modell der Heredität des peptischen Geschwürs, das zumindest in den wesentlichen Aspekten mit den erwähnten Fakten vereinbar ist, wenn auch nicht alle Erkenntnisse hinreichend Erklärung finden.

1) Die Anlage zum peptischen Geschwür wird als ein Komplex disponierender Faktoren autosomal vererbt; sie ist bei Männern und Frauen gleich häufig anzutreffen und ist vereinfachend vergleichbar mit einem inkompletten dominanten Allel.
2) Der autosomale Komplex (A) kann das peptische Ulkus entweder allein entstehen lassen (wenn die disponierenden autosomalen Fakten dicht genug kumuliert sind) oder aber mit Unterstützung geschlechtsabhängiger

Fakten (x) oder als Resultat von Alter und exogenen Faktoren.

3) Das weibliche Geschlecht hat einen inhibitierenden Einfluß auf die Penetranz im Genotyp und auf die frühzeitige Expressivität des peptischen Geschwürs.

Das Ulkus würde sich demnach bei weiblichen Personen nur dann manifestieren, wenn entweder eine Kumulation von A-Faktoren und/oder eine homozygote Konstellation der x-Faktoren auftritt. Der Genotyp würde dann sein (AA ...) xx oder (AAAA...) xX.

Diese Probanden hätten die x-Faktoren ebenso wie die A-Faktoren entweder von ihren Vätern, ihren Müttern, oder von beiden Elternteilen. Die Mütter könnten den Genotyp A (xx) haben, daher nicht selbst am Geschwür erkranken, da zu wenig A-Faktoren vorhanden sind.

Junge Männer entwickeln ein Ulkus dann, wenn sie entweder eine dichte Anhäufung von A-Faktoren aufweisen oder die Entwicklung des Ulkus vom - allein maßgeblichen - x-Faktor des hemizygoten Genotyps herbeigeführt wird. Dieser x-Faktor käme dann ausschließlich von der Mutter, die eine xx-Konstellation aufweist und nicht vom Vater. Dies würde erklären, daß in den Familien von männlichen Probanden die Mütter häufiger erkrankt sind als in den Familien von weiblichen Patienten. Ebenso würde die Ulkushäufung in der Familie der Mutter im Gegensatz zur Familie des Vaters und die Tatsache, daß kranke Mütter mehr kranke Kinder - vor allem Söhne - haben, eine Erklärung finden wie auch die Ulkushäufung bei den Geschwistern der Mutter.

Die große Bedeutung des x-Faktors beim Mann erklärt sich aus der hemizygoten Konstellation. Sie würde gleichfalls die höhere Ulkusinzidenz bei Männern begründen.

Die erhöhte "Widerstandsfähigkeit" des weiblichen Geschlechts gegenüber der Entwicklung eines peptischen Geschwürs läßt auch die Bedeutung exogener Faktoren bei der Ulkusmanifestation erkennen:
Wenn exogene Einflüsse auf eine Gemeinschaft, z.B. eine Familie so hohe Qualität und Quantität erreichen, daß sie auch bei Frauen ulcerogene Wirkung ausüben, ist eine Ulkushäufung auch bei anderen weiblichen Mitgliedern dieser Familie zu erwarten. Durch die Ulkushäufung bei Schwestern wird diese Theorie bestätigt (52).

2. Das Ulkus als Krankheit der Persönlichkeit

Frühzeitiger Verlust des Vaters und familiäre Verhältnisse wirken nach MONSON (96 b) bei Männern stärker ulkusfördernd als bei Frauen. Er konnte feststellen, daß Brüder von Ulkuspatienten eine erhöhte Inzidenz des Duodenalulkus aufwiesen, wenn der Vater früh gestorben war. Schwestern der Patienten zeigten hingegen keine erhöhte Inzidenz.

Außerdem erkrankten Brüder von Probanden, die in kinderreichen Familien (mehr als 5 Kinder) aufwuchsen, häufiger als die aus kleineren Familien stammenden (2 - 4 Kinder). Bei den Schwestern der Probanden beeinflußte die Größe der Familie nicht die Ulkusinzidenz.

3. Streß als Risikofaktor der Ulkusgenese

Die Frage, ob akuter physischer Streß eine geschlechtsspezifische Verschiebung der Manifestation des peptischen Geschwürs bewirkt, läßt sich anhand der Literaturangaben nicht eindeutig beantworten. Die zwangsläufig zufällige Patientenauswahl und das Überwiegen der Männer im Patientengut erschwert eine objektive Bewertung.

So stellte SCHELLERER fest, daß von 100 streßulkusgefährdeten Patienten (Schockindex 1 - 1,5), darunter 38 Frauen, 10 Männer ein Streßulkus entwickelten, jedoch keine einzige Frau (127d). REDING berichtet dagegen, daß von 37 Patienten, die postoperativ oder posttraumatisch an einem Ulkus erkrankten - 2/3 der Fälle waren ZNS-Läsionen - 17 dem weiblichen Geschlecht angehören (119).

SCHELLERER (127b) und KONRAD (73) legen das Geschlechterverhältnis beim Streßulkus etwa im Normbereich (3 : 1) fest.

Eine relativ hohe Ulkusinzidenz bei Frauen beschreibt JOVICIC in einer Studie über die Entwicklung eines posttraumatischen oder postoperativen Streßulkus anhand von Sektionsstatistiken. Das peptische Geschwür zeigte hier eine 1:1-Verteilung bei Männern und Frauen (56a).

Ein Interpretationsversuch dieser Literaturangaben könnte die Auffassung FAHRLÄNDERs bestätigen, daß durch physischen Streß hervorgerufene Ulcera eine gleichmäßigere Geschlechterverteilung aufweisen als peptische Geschwüre anderer Genese (30).

4. Endokrine Dysfunktion als Risikofaktor

Die stark zugunsten des männlichen Geschlechts verschobene Geschlechterverteilung des peptischen Geschwürs ist besonders ausgeprägt während der Geschlechtsreife der Frau. Vor der Pubertät und nach der Menopause ist die Ulkusinzidenz bei Frauen relativ erhöht (22e, 137, 147). Darüberhinaus fällt der positive Einfluß der Frühschwangerschaft auf die Ulkusbeschwerden und die Exazerbation bis kurz nach der Geburt auf (137, 147).

THIEME stellte bei 22 996 schwangeren und entbundenen Frauen in einem Zeitraum von 10 Jahren nur in 12 Fällen ein Magengeschwür fest. Im gleichen Zeitraum mußten 402 nicht schwangere Frauen wegen eines Ulkus stationär behandelt werden. Darüberhinaus berichtet er von einer Besserung bestehender Duodenalulcera zu 57 %, von Magenulcera in 78 % der Fälle während der Gravidität.

Für viele Ulkuspatientinnen war die Schwangerschaft die einzige beschwerdefreie Zeit (147).

Die Gründe für die niedrige Ulkusinzidenz bei Frauen im gebärfähigen Alter und insbesondere während der Schwangerschaft sind noch unklar, jedoch werden hormonelle Ursachen durch protektive Wirkung der Östrogene bzw. verminderten Einfluß der Androgene und eine Herabsetzung der basalen Salzsäureproduktion des Magens während der Schwangerschaft angenommen (137, 147).

Die Hypazidität in den ersten 30 Schwangerschaftswochen könnte nach Ansicht SHEARINS auf eine verminderte Reaktivität der Belegzellen zurückzuführen sein (137).

5. Medikamente als Risikofaktoren der Ulkuspathogenese

Regelmäßige Einnahme von Aspirin - vor allem von Frauen praktiziert - führt zu einer erhöhten Ulkusinzidenz und gleichzeitigen Zunahme der Ulkuskomplikationen bei Frauen (27, 162).

In Regionen, in denen Aspiringebrauch vor allem unter jungen Frauen besonders verbreitet ist, stieg die Zahl perforierter Magengeschwüre bei Frauen im Vergleich zu den Männern auf den sechsfachen Wert an (162).

DUGGAN stellte bei jungen Frauen, die regelmäßig ein aspirinhaltiges Schmerzmittel (Aspirin + Phenacetin + Coffein) einnahmen, ein Überwiegen des Magengeschwürs gegenüber den Männern im Verhältnis 1 : 0,7 fest. Von 61 Patientinnen nahm nur eine einzige nicht regelmäßig dieses Präparat, d.h. mehr als zweimal in der Woche.

Der Autor betont nachdrücklich, daß ähnlich exzessiver Aspiringebrauch bei Männern nicht im gleichen Maß ulcerogen wirkt (27). Diese Feststellung wird von BOCK bestätigt (6b).

6. Genuß- und Nahrungsmittel sowie Einflüsse der Umgebung als Risikofaktoren der Ulkuspathogenese

Psychischer Streß, verbunden mit einer depressiven Grundstimmung, scheint vor allem auf Frauen eine ulkusfördernde Wirkung auszuüben (6b).

63,2 % der von BOCK (6b) untersuchten ulkuskranken Frauen waren depressiv gegenüber 16,9 % der männlichen Ulkuspatienten. Starkes Rauchen (mehrere Packungen Zigaretten täglich) und Alkoholgenuß führt dagegen bei Männern in höherem Maß als bei Frauen zur Ausbildung eines peptischen Geschwürs (6b, 96c). Nach BOCK (6b) und MONSON (96c) rauchen 89,8 % aller männlichen Gastroduodenalulkuspatienten gegenüber 36,7 % der Ulkuspatientinnen; regelmäßigen Alkoholgenuß bestätigten 33,8 % der männlichen und 5,8 % der weiblichen Patienten.

Die ulkusfördernde Wirkung psychischen Stresses besonders bei Frauen wird von MENDELOFF (94) bestätigt. MONSON stellte im übrigen fest, daß Ärztinnen

eine höhere Ulkusinzidenz haben als der Durchschnitt der weiblichen Bevöl - kerung (96a).

MENDELOFF konnte nachweisen, daß Frauen, die der Doppelbelastung von Beruf und Hausarbeit ausgesetzt sind, 2 1/2 mal so häufig am Duodenalulkus erkranken wie berufstätige Frauen ohne Familie. Der Autor ist der Ansicht, daß die Manifestation des Duodenalgeschwürs beeinflußt wird von äußeren Lebensumständen, die die Resistenz der Duodenalschleimhaut gegenüber der Magensäure beeinflussen (94).

Einen Überblick über die äußeren Einflüsse und individuellen Gewohnheiten, die in hoher oder signifikanter Korrelation zum Geschlecht ulkusfördernd wirken, gibt BOJANOWICZ (7):

1) Arbeitsbedingungen
   a) Physische oder geistige Arbeit
   b) Nervenaufreibende Arbeit
   c) Arbeit in leitender Stellung

   Schwere körperliche Arbeit war vor allem für Männer, insbesondere Pykniker, ungünstig. Dagegen wirkte sich psychische Überbelastung vor allem bei Frauen (und Leptosomen) ulkusfördernd aus. Gleichfalls ulkusbegünstigend war die Tätigkeit in leitender Stellung bei Männern und Frauen, aber auch die Hausarbeit bei Frauen.
2) Ulkuskomplikationen
   a) Perforation
   b) Stenose
   c) Zeitpunkt der Rückfälle
   d) Rückfallursache

   Perforation war bei Männern häufiger, ebenso Pylorusstenose. Diese beiden Komplikationen zeigten die größte Korrelation mit dem Geschlecht.
3) Ernährungs- und Genußmittel
   a) Alkohol
   b) Zigaretten
   c) Ernährung

Diätfehler begünstigten die Krankheitsrückfälle vor allem bei jungen Männern.

Jüngere Männer tranken außerdem häufiger Alkohol, Bohnenkaffee und rauchten intensiver Zigaretten.

Der große Einfluß von Alkohol- und Zigarettenabusus auf die Ulkusentstehung wies eine hohe Korrelation zum männlichen Geschlecht auf (7).

V. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE I) - IV):

Die in der neueren Literatur beschriebenen ätiologischen Faktoren lassen eine Einteilung in endogene und exogene Risikofaktoren zu mit dem endogen-exogen begründeten Ulkus als psychosomatische Erkrankung zwischen diesen beiden Blöcken.

Der bedeutsamste endogene Faktor der Ulkusgenese ist die hereditäre, genetisch fixierte Disposition zum Ulkusträger. Eingehende Untersuchungen an Familienmitgliedern von Ulkusträgern, oft mehrere Generationen umfassend, sowie die neueren Zwillingsforschungen ergaben, daß bis zu 60 % der jungen Ulkuspatienten in der nächsten Verwandtschaft zumindest einen Ulkusträger haben.

Aus der Erkenntnis einer familiären Ulkushäufung heraus sowie aufgrund der regelhaften Ulkusverteilung auf weibliche und männliche Mitglieder der Ulkusfamilien versuchen einige Autoren eine Gesetzmäßigkeit der Heredität der Ulkuskrankheit abzuleiten.

Als beweisend für die genetische Disposition zum Ulkusträger wird daneben von den meisten Autoren die erwiesene Dominanz der Blutgruppe 0 und des ebenfalls vererbten negativen Sekretionsstatus angesehen. Darüberhinaus gilt die Blutgruppe 0 als Risikofaktor für eine verstärkte Neigung zu Komplikationen der Ulkuskrankheit.

Als weiterer endogener Faktor der Ulkusgenese wird von einzelnen Autoren die Theorie eines immunologisch bedingten Sekretindefizits mit nachfolgender ungenügender Säureneutralisation angeführt.

Das Ulkus als Krankheit der Persönlichkeit kann sowohl dem endogenen als auch dem exogen begründeten Ulkus zugeordnet werden. Äußere Einflüsse , Umweltfaktoren und Emotionen wirken dann ulcerogen, wenn sie bei einer Person auf einen Grundkonflikt der Persönlichkeit treffen, der als eine Regression auf die orale Stufe des frühkindlichen Erlebnisbereichs verstanden wird. An sich ubiquitär auftretende und von Normalpersonen durchaus verarbeitete konflikthafte Umweltsituationen können bei diesen Patienten zur Ulkusmanifestation führen.

Die dritte Gruppe ätiologischer Faktoren der Ulkusgenese wird vom großen Blick der exogenen Faktoren gebildet.

Der wichtigste dieser Faktoren ist der auf den Patienten einwirkende physische und psychische Streß.

Das Streßulkus nach Traumen, Schädel-Hirn-Verletzungen, Verbrennungen, Intensivbehandlung o.ä. ist durch rasches Auftreten, Symptomenarmut und eine hohe Komplikationsrate gekennzeichnet. Die Stressoren bewirken durch Anhebung des Cortisolspiegels im Blut und erhöhten Vagotonus eine Hyperazidität, eine quantitative und qualitative Verminderung des Magenschleims, Gallereflux, Minderdurchblutung der Magenschleimhaut usw., also eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen aggressiven und protektiven Faktoren. Diese Verschiebung ist die Voraussetzung für die Bildung eines Gastroduodenalulkus.

Die Arbeiten über die ulcerogene Wirkung psychischer Streßsituationen bewerten vor allem die Reaktion der sogenannten "Ulkuspersönlichkeit" auf Reizfaktoren als hauptverantwortlich für die Manifestation des Magendarmgeschwürs.

Der zweite exogene Risikofaktor, die endokrine Dysfunktion, beinhaltet nach dem derzeitigen Wissensstand vier Möglichkeiten einer hormonellen Entgleisung:

Die bekannteste und wohl auch bedeutendste ist die Hyperaktivität eines endokrin produzierten Sekretagogums (Zollinger-Ellison-Syndrom), es folgen die Verschiebungen im Steroidmetabolismus vor dem erhöhten Parathormonspiegel und der endokrin ausgelösten Hypercalcämie, die beide einen direkt destruktiven Effekt auf die Magenschleimhaut ausüben sollen.

Als wesentliches Glied in der Reihe der ätiologischen Faktoren gilt die Gruppe der ulkusfördernden Medikamente, Genußmittel und Ernährungsgewohnheiten. Gesichert erscheint die ulcerogene Wirkung der Acetylsalicylsäure, der Glucocorticoide, des Zigarettenrauchens und des Alkohols. Starker Kaffee- und Teekonsum sowie allgemeine Ernährungsfaktoren werden in ihrer Rolle als ulcerogene Faktoren noch nicht allgemein bestätigt.

Ein weiterer Risikofaktor der Ulkusgenese ist das Vorhandensein eines Leberschadens, wobei mit fortschreitender Chronifizierung des Leberleidens die Ulkusrate ansteigt. Die beiden wichtigsten Risikoelemente sind die chronische Leberzirrhose mit oder ohne portocavalen Shunt und die Hepatitis.

Als im höchsten Maße ulkusfördernd werden eine Reihe pathologischer Vorgänge im Intestinalbereich selbst beschrieben. An erster Stelle steht die chronische Gastritis, die in bis zu 82 % der Fälle dem Ulkus vorausgehen soll. Auch der Reflux von gallehaltigem Duodenal- und Pankreassaft, ein Speicheldefizit, die zu lange Nahrungsretention im Magen und eine pathologisch gesteigerte Sekretinproduktion können der Geschwürsbildung Vorschub leisten.

Die Bedeutung niedriger Blutdruckwerte und Mangeldurchblutung der Magenmukosa als letzte der ätiologisch relevanten Faktoren der Ulkuskrankheit spiegelt sich in erster Linie im Ulkus des höheren Lebensalters, dem meist arteriosklerotisch bedingten Altersulkus wieder.

Der Abschnitt über die am häufigsten in der Literatur angeführten Risikofaktoren schließt mit einer Betrachtung über das Ulkus beim Kind.

Die im zweiten Abschnitt abgehandelte Frage nach den häufigen Kombinationen der Risikofaktoren untereinander führt zum Ergebnis:

1) Das Einnehmen von Kombinationspräparaten bereits einzeln ulcerogen wirksamer Medikamente (z.B. Aspirin, Phenacetin und Coffein) erhöht die Ulkusinzidenz gegenüber den Einzelpräparaten.

   Gleichfalls verstärkend wirkt die Kombination von Medikamenten mit Genußmitteln wie Zigaretten und Alkohol, vor allem wenn dem kombinierten Gebrauch dieser Noxen eine depressive oder neurotische

Stimmung der Patienten zugrundeliegt.

2) Physischer Streß wird in seiner ulcerogenen Wirkung unterstützt durch Noxen wie Genußmittel- und Medikamentenabusus sowie allgemein durch die Charaktereigenschaften einer "Ulkuspersönlichkeit".

3) Habituelle, konstitutionelle, intestinale und endokrine ulcerogen wirkende Faktoren schließlich erhöhen die Ulkusgefährdung von Patienten, die durch genetisch-hereditäre Disposition zum Ulkusträger bereits einer "Risikogruppe" angehören.

Die Fragestellung im dritten Abschnitt nach der Altersabhängigkeit der Wirksamkeit von Risikofaktoren läßt als wesentlichstes Ergebnis eine sowohl für das exogen als auch für das endogen ausgelöste Ulkus typische Altersverteilung erkennen.

Während das familiär gehäufte, vorwiegend genetisch-hereditär bedingte Ulkus sein Häufigkeitsmaximum im Jugend- und frühen Erwachsenenalter erreicht, verschiebt sich der Häufigkeitsgipfel beim vorwiegend exogen ausgelösten Ulkus zu den höheren Altersstufen hin. Der Grund hierfür dürfte in der altertypischen Ausprägung und Kumulierung der exogenen Faktoren gerade in diesen Lebensabschnitten zu suchen sein.

Die Geschlechterverteilung des Ulkus - sie ist Inhalt des letzten Kapitels - läßt eine klare Dominanz des männlichen Geschlechts sowohl beim Ulcus duodeni (3,3 : 1 - 9 : 1) als auch beim Ulcus ventriculi (1,8 : 1 - 4 : 1) erkennen. Eine Verschiebung zugunsten des männlichen Geschlechts wird beim familiär gehäuft auftretenden Ulkus beobachtet. Besonders deutlich ausgeprägt ist diese Verschiebung in der Geschlechterverteilung in der Altersgruppe unter 20 Jahren. Bei dieser Altersgruppe ist die Wertigkeit genetisch-hereditärer Faktoren für die Ulkusentwicklung am höchsten einzuschätzen. Diese Tatsache sowie die Abhängigkeit der Geschlechtsverteilung von der Anzahl und vom Geschlecht der ulkuskranken Familienmitglieder läßt den Schluß zu, daß die Anlage zum Ulkus als Komplex disponierender Faktoren autosomal vererbt wird und zunächst bei Männern und Frauen gleich häufig vorhanden ist. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts, insbesondere im Jugendalter, wird dem inhibitierenden Ein-

fluß des weiblichen Geschlechts auf die Manifestation der Krankheit und die frühzeitige Expressivität zugeschrieben.

Eine typische Verschiebung in der Geschlechterverteilung konnte beim durch exogene Noxen ausgelösten Ulkus - mit 2 Ausnahmen - nicht beobachtet werden. Der Hauptgrund hierfür dürfte in der weitgehend zufälligen und vom Geschlecht unabhängigen Einwirkung dieser Risikofaktoren (z.B. Operationen, Traumen, Leberkrankheiten) auf die Patienten zu suchen sein. Eine Ausnahme bildet das durch habituelle Faktoren begünstigte Ulkus. Die Kombination von Medikamentenabusus, insbesondere Aspirin, und psychischem Streß verbunden mit Depressionen, scheint vor allem bei Frauen ulcerogen zu wirken, wohingegen starkes Rauchen und exzessiver Alkoholgenuß in verstärktem Maße beim männlichen Geschlecht zum Ulkus führen kann.

Die zweite Abweichung von der normalen Geschlechterverteilung kann in der Tatsache gesehen werden, daß das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei der Ulkusmanifestation besonders ausgeprägt in der Altersstufe ist, die der Geschlechtsreife der Frau entspricht. Eine protektive Wirkung auf hormoneller Basis wird vermutet.

E. DIE DISKUSSION

I. DIE DISKUSSION DER LITERARISCHEN ERFASSUNG (Kritik der Unterlagen)

Aufgabe dieser Arbeit war, anhand der neueren Literatur diejenigen Faktoren zu erfassen, die das Risiko, an einem Gastroduodenalulkus zu erkranken, überdurchschnittlich erhöhen.

Die Stoffsammlung erfolgte nach Sichtung der Computerauszüge des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information in Köln, des Index Medicus, anhand der Literaturangaben in Lehrbüchern der Pathologie und Inneren Medizin und der speziellen Literaturverzeichnisse der weiterführenden Literatur.

Bearbeitet werden konnten englisch- und deutschsprachige Arbeiten; somit fand die - anteilmäßig dominierende - anglo-amerikanische, danach die deutsche, europäische und asiatische Literatur Berücksichtigung.

Arbeiten aus dem französischen, südeuropäischen und russischen Sprachraum konnten nur in geringem Umfang berücksichtigt werden, da sie zum Großteil nur in der Landessprache verfaßt sind. Englisch abgefaßte Zusammenfassungen erwiesen sich als für die Arbeit nicht verwendbar, da sie in ihrer Beschränkung auf das Allerwesentlichste weder genaue Daten noch Statistiken aufzeigten, durch die knappe Vermittlung von Fakten aus anderen Arbeiten bekanntes meist nur wiederholten und somit keine Stellungnahme zum angesprochenen Problem zuließen. Allerdings repräsentieren die Arbeiten, auf die aus sprachlichen Gründen verzichtet werden mußte, rein quantitativ nur einen kleinen Teil der zum gestellten Thema hinführenden Literatur.

In die engere Literaturauswahl genommen wurden a l l e -sprachlich faßbaren - Arbeiten aus Index Medicus und von DIMDI, sofern sie dem Titel nach die Thematik ansprachen. Titel aus dem Literaturverzeichnis der Arbeiten selbst wurden zur Ergänzung und vertiefenden Bearbeitung der einzelnen Abschnitte herangezogen. Tierexperimentelle Arbeiten wurden nur zur Bestätigung pathogenetischer Funktionsabläufe zitiert; aus diesem Grunde verringerte sich die Anzahl der zunächst vom Titel her in Frage kommenden Arbeiten rund um die Hälfte.

Bei der Selektion und Bearbeitung der Literatur traten zwei Hauptschwierigkeiten auf:

Zunächst die Tendenz vieler Autoren, nicht exakt zwischen ätiologischen Faktoren = Risikofaktoren und pathogenetischen Faktoren zu trennen. Viele Arbeiten, die dem Titel nach der Aufhellung ätiologischer Zusammenhänge dienlich schienen, erwiesen sich bei der Durcharbeitung als detaillierte Berichte über lediglich pathogenetische Vorgänge und somit als nur bedingt geeignet für die Bearbeitung der Aufgabenstellung.

Das zweite erwähnenswerte Problem bei der Ordnung der Stoffsammlung war die konsequente Trennung von Sekundärliteratur, d.h. Arbeiten, die, wie sich oft im Nachhinein herausstellte, selbst nur den Anspruch einer Literaturübersicht

erheben können und somit nicht eigene wissenschaftliche Erkenntnisse oder beweiskräftige Fakten zu einer Fragestellung beitragen, von der eigentlichen Primärliteratur, d.h. den Arbeiten, die sich mit einem Problem klinisch und experimentell auseinandersetzen, eigene Daten und Fakten liefern und somit dem Leser durch den Vergleich mit anderen Autoren Anstoß zur eigenen Meinungsbildung und Bewertung der Ergebnisse geben.

II. DIE DISKUSSION DER BEANTWORTETEN FRAGESTELLUNG UND NEUBEWERTUNG DER RISIKOFAKTOREN

Aus der Themabearbeitung heraus sind hinsichtlich der Risikofaktoren folgende Ergebnisse bemerkenswert:

1) Einige der in der neueren Literatur beschriebenen Risikofaktoren sind bereits schon seit längerer Zeit erkannt.
2) Die Bewertung der Risikofaktoren in der Literatur hat sich geändert.
3) Der physische Streß steht zur Zeit in seiner Bedeutung als Risikofaktor im Zentrum des Interesses.

Zu 1)

Die ulcerogene Wirkung einiger Medikamente, insbesondere der Acetylsalycylsäure und - in der neueren Literatur - auch der Glucocorticoide, ist nach wie vor Gegenstand vieler Arbeiten.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß in der Ätiologie des Gastroduodenalulkus etwa ein Dutzend Faktoren eine Rolle spielen, die Literatur über Aspirin als Risikofaktor allein jedoch ca. 1/6 bis 1/5 der Gesamtliteratur umfaßt, ist man geneigt, im Aspirin den Risikofaktor für die Ulkusentstehung schlechthin zu sehen. Dagegen erscheint das Aspirin in Übersichtsarbeiten zu den ätiologischen Faktoren der Ulkuskrankheit (z.B. 6a, 22c, d, e) erst an 5. oder 6. Stelle.

Der Grund für das nach wie vor große Interesse vieler Autoren an der wissenschaftlichen Erforschung der Acetylsalicylsäure als Risikofaktor für die Ulkusge-

nese scheint in der causalen und unmittelbaren, meßbaren und somit stets reproduzierbaren ulcerogenen Wirkung des Aspirin zu liegen. Wie kaum ein anderer in der Reihe der ätiologisch relevanten Faktoren ist der Aspirinabusus in spezieller und der Medikamentengebrauch in allgemeiner Hinsicht meßbar, quantitativ nachweisbar und stets aufs neue mit Zahlen belegbar mit der Ulkusentstehung verbunden. Dabei geht Aspirinabusus nachweisbar der Ulkusentwicklung voraus und ist somit ätiologisch verantwortlich zu machen im Gegensatz etwa zum chronischen Leberschaden beim hepatogenen Ulkus, wo zwar die ulcerogene Wirkung der Leberzirrhose mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit vermutet wird, die klinische Untersuchung jedoch meist nur das Nebeneinander von Ulkus und Leberschädigung ergibt.

Ein zweiter, mindestens ebenso wichtiger Grund für die intensive Beschäftigung vieler Autoren mit dem Medikamentenabusus und seiner Rolle als Risikofaktor dürfte die nach wie vor oft geradezu gewohnheitsmäßige Einnahme von Aspirin sein und die daraus resultierende potentielle Bedeutung für den Gesundheitszustand einer breiten Bevölkerungsschicht.

Die relativ große Bedeutung des Aspirin für die Ulkusentstehung, die man jedenfalls aus der hohen Anzahl von Arbeiten zu diesem Thema ableiten mag, spiegelt sich demnach weniger in der qualitativen Wirkung des Aspirin bezüglich der Ulkusentstehung, sondern eher in der quantitativen Komponente wieder, die sich aus der immensen Zahl der "potentiellen Ulkuspatienten" (aufgrund des Aspirinabusus) ergibt.

Die ulcerogene Wirkung des Aspirin als Einzelfaktor ist unbestritten und einige Autoren beschränken sich auch darauf, in der Anamnese nicht mehr nach weiteren Risikofaktoren zu suchen, wenn bei einem Ulkuspatienten schon eine übersteigerte Aspirineinnahme bekannt ist.

Mehrere Autoren stellten aber zusätzlich zum Aspirin eine Reihe von Risikofaktoren fest, die sich, obwohl auch einzeln ulcerogen wirkend, wohl infolge einer gegenseitigen Abhängigkeit in der Mehrzahl der Fälle in einer für die betroffene Gruppe von Patienten geradezu typischen Art und Weise mit dem Aspirin zu einer verstärkt ulcerogen wirkenden Kombination addieren: Genußmittel (Coffein, Zigaretten, Alkohol), psychischer Streß, depressive Stimmungslage. Die tatsächliche

Bedeutung dieser Risikofaktoren für die Ulkusentstehung ist noch nicht vollständig geklärt, manche Autoren halten die volle Entfaltung des ulcerogenen Effekts von Aspirin nur bei gleichzeitiger Einwirkung dieser Faktoren auf den Patienten für möglich (6a, b, 12, 18, 111).

Der zweite Risikofaktor, dessen Bedeutung für die Ulkusentstehung nicht erst in der neueren Literatur unbestritten ist, ist die genetische Disposition zur Ulkuskrankheit. Die Verantwortlichkeit der hereditären Veranlagung für die Ulkusentstehung wird von den Autoren umso höher bewertet, je früher bei einer Person die Ulkuskrankheit auftritt und je weniger andere potente ulkusfördernde exogene Faktoren (Streß, Medikamentenabusus) auf die Patienten einwirken.

Während bei jungen Patienten die hereditäre Veranlagung bereits allein zur Ulkusmanifestation ausreicht, scheint sie in den höheren Altersklassen, bei denen die Ulkusentstehung vor allem auf den Einfluß schwerwiegender exogener Faktoren zurückzuführen ist, das "Angehen" dieser Faktoren zu begünstigen (Verbrennungen, Traumata, Streß, habituelle Faktoren).

Diese Tatsache sowie die Dominanz der Blutgruppe 0 bei Ulkuspatienten, die Geschlechterverteilung der Ulkuskrankheit und das unterschiedliche Geschlechterverhältnis bei jungen und alten Ulkuspatienten richten das Hauptinteresse der neueren Arbeiten (77, 96a, b) vorwiegend auf die Beantwortung der Frage nach dem Typ der Vererblichkeit der Ulkuskrankheit. Dabei scheinen die Vorstellungen u.a. JIRASEKs (52) und KUBICKOVAs (77) von einer endogen-exogenen Ulkusgenese aufgrund von Heredität (die vor allem bei jugendlichen Patienten für die Manifestation der Krankheit verantwortlich ist) und eine Reihe exogener Faktoren (als hauptverantwortliche Risikofaktoren bei älteren Patienten), die - stets unter der Voraussetzung einer genetisch fixierten Veranlagung - auch bei scheinbar nicht familiär belasteten Patienten ein Ulkus auslösen können, die zur Zeit als gesichert geltenden endogenen und exogenen ätiologischen Faktoren am optimalsten zu vereinigen.

Die Frage nach der Verantwortlichkeit der psychischen Situation eines Patienten für die Entstehung der Ulkuskrankheit spielt auch in den neueren Überlegungen

zur Ätiologie dieser Krankheit eine wichtige Rolle. Allerdings scheinen die Autoren etwas differenzierter zum Problem der psychogenen Ulkusentwicklung Stellung zu nehmen: Die - auch nach laienhafter Vorstellung - fast zwangsläufige Verbindung zwischen psychischem Streß und Ulkusentstehung wird in der neuen Literatur erweitert um den Faktor der individuellen Reaktion der Persönlichkeit. Nicht der Umweltstreß an sich führt zum Ulkus, sondern die charakterlich, erziehungsmäßig und sozial begründete Verarbeitung der Streßsituation.

Die "Ulkuspersönlichkeit" an sich als Risikofaktor für die Ulkusentstehung wird jedoch, auch wenn sie sich zunächst exakter wissenschaftlicher Definition zu entziehen scheint und - die Literatur vermittelt diesen Eindruck - einigen allzu "somatisch" denkenden Autoren als zu theoretisch erscheinen mag, ihre vielfach bestätigte Rolle bei der Ulkusentstehung zumindest beibehalten.

Das von einigen Autoren (5b, 145) beschriebene Auftreten des Gastroduodenalulkus als "Zweitkrankheit" zu einer Reihe von Grundkrankheiten wird in der neueren Literatur zwar nicht bestritten, jedoch in der - vor allem in Lehrbüchern der Pathologie - rein descriptiven Form auch nicht weiterverfolgt. Der Hauptgrund für diese Tendenz mag wohl in der Erkenntnis zu suchen sein, daß viele dieser Krankheiten zwar zusammen mit einem Ulkus auftreten (z.B. chronische Bronchialleiden), in der Ätiologie der Ulkuskrankheit wahrscheinlich jedoch keine Rolle spielen.

Andererseits richtet sich die aktuelle Forschung gezielt auf eine Reihe dieser Grundkrankheiten (Leberzirrhose, Trauma, Arteriosklerose) und ihre Beziehung zum Gastroduodenalgeschwür (hepatogenes Ulkus, Streßulkus, Altersulkus), wobei vor allem das "Streßulkus" etliche der bisher eher vage umrissenen "Erstkrankheiten" nunmehr als Risikofaktoren von hervorragender Bedeutung erkennen läßt.

Zu 2)

Der Versuch einer objektiven Wertung der verschiedenen Risikofaktoren der Ulkuskrankheit anhand der Literaturangaben ist wegen der zumindest primär mehr oder weniger zufälligen Literaturauswahl nicht unproblematisch. Eine Ordnung der Risikofaktoren lediglich analog zur Anzahl der sie behandelnden Arbeiten

unter weitgehender Vernachlässigung der qualitativen Aussage hieße - wie das Beispiel der Literatur über den Aspirinabusus zeigt - die erst bei Vertiefung in die Literatur erkennbare vielschichtige Problematik der Ätiologie der Ulkuskrankheit auf einige wenige Teilaspekte zu beschränken, nur weil ihnen in der Literatur ein sehr breiter Raum zugestanden wird. Beim angeführten Beispiel etwa würde ein - zweifellos wichtiger - Einzelfaktor bei rein quantitativ ausgerichteter Bewertung der Literatur eine Bedeutung erhalten, die ihm bei Zugrundelegung des noch weitgehend ungeklärten Problems des Ineinandergreifens einer Reihe exogener und endogener Fakten beim Entstehen der Ulkuskrankheit nicht zusteht.

Andererseits darf natürlich bei einer - zunächst - relativ ungezielt und weitgefaßten Literaturauswahl die Anzahl der Stellungnahmen zu einem bestimmten Problem nicht völlig vernachlässigt werden, wenn man dieses Problem (hier: der einzelne Risikofaktor) in eine Rangfolge einzuordnen versucht.

Die Lehrbücher der Inneren Medizin und der Pathologie sowie die neueren Literaturübersichten zum Thema "Risikofaktoren" bieten keine Entscheidungshilfe, da sie sich weitgehend auf die wertfreie Aufzählung einer großen Anzahl von scheinbar gleichwertigen ätiologisch potenten Faktoren beschränken.

Eine Wertung der Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Ulkusentstehung ist somit zwangsläufig geprägt vom subjektiven Eindruck, den das Literaturstudium vermittelt. Sie ist beeinflußt von der Art der Darstellung und Bewertung der einzelnen Faktoren durch die Autoren, der Beweiskraft der angeführten Daten und Statistiken, bei klinischen Studien von der Anzahl der untersuchten Patienten und - unvermeidlich - nicht zuletzt durch die Anzahl der zur Bearbeitung einer Fragestellung verfügbaren Arbeiten.

Als hilfreich bei der Bewertung der Risikofaktoren kann sich allerdings die Einbeziehung von pathogenetischen Abläufen und der Grad ihrer direkten Abhängigkeit von ätiologisch relevanten Faktoren erweisen. Ein bestimmter Risikofaktor sollte demnach umso höher in seiner Wertigkeit für die Ulkusentstehung einzustufen sein, desto mehr der - ja als weitgehend gesichert geltenden - pathogenetischen Mechanismen der Ulkusgenese (z.B. Gallereflux, Durchbrechung der

Mukosabarriere, Beeinträchtigung der Schutzfaktoren der Magenschleimhaut usw.) er direkt auszulösen vermag. Der folgende Versuch einer Bewertung der Risikofaktoren der Ulkuskrankheit anhand der neueren Literatur mag demnach als Ergebnis von Quantität und Qualität der Darstellung, Wertung durch die Autoren selbst, subjektiver Meinungsbildung und der Einbeziehung pathogenetischer Funktionsabläufe in ihrem Zusammenhang mit ätiologischen Faktoren zu sehen sein:

Die bereits angeführten Risikofaktoren hereditäre Disposition, "Ulkuspersönlichkeit" und Medikamentenabusus zählen auch zu den meistgenannten Risikofaktoren der neueren Literatur, wobei vor allem die genetische Disposition und die Ulkuspersönlichkeit zwei entscheidende Stützpfeiler der multifaktoriellen Ätiologie des Gastroduodenalulkus darstellen, die beim jüngeren Ulkuspatienten oft alleine, beim älteren Patienten in Kombination mit einem oder mehreren exogenen Faktoren ulkusmanifestierend wirken.

Die oft nachgewiesene Dominanz der Blutgruppe 0 und vor allem des negativen Sekretionsstatus bei Ulkuspatienten wird von den Autoren in verstärktem Maße als Beweis für die Richtigkeit der Annahme einer hereditären Disposition zum Ulkusträger angesehen.

Im Zusammenhang mit der erwiesenen ulcerogenen Wirkung einer Reihe von Medikamenten bei langzeitiger und hochdosierter Einnahme, in erster Linie Acetylsalicylsäure und Glucocorticoide wird von den Autoren zunehmend den sonstigen Lebensgewohnheiten der Patienten Beachtung geschenkt.

Während die Rolle individueller Essensgewohnheiten und Nahrungszusammensetzung bei der Ulkusgenese noch nicht hinreichend geklärt ist, wird von der ulcerogenen Wirkung von Zigarettenkonsum, Alkohol- und Coffeingenuß als Einzelfaktoren, insbesondere aber in Kombination untereinander und mit Medikamentenabusus in vielen Arbeiten berichtet.

Zu dieser Kombination exogener Faktoren werden von einer Reihe Autoren noch die psychische Stimmungslage der Patienten wie Depression bei Frauen und streßbedingte Überreiztheit bei Männern sowie die familiäre Ulkushäufung als wichtige Cofaktoren hinzugezählt.

Die überaus große Bedeutung intestinaler Faktoren (chronische Gastritis, Gallereflux, überlange Nahrungsretention, Speicheldefizit im Magen, pathologisch überschießende Sekretinproduktion) erklärt sich aus ihrer Mittelstellung zwischen rein ätiologischen und rein pathogenetischen Faktoren der Ulkuskrankheit. Dies gilt insbesondere für den Gallereflux in den Magen, der wiederum als ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung der chronischen Gastritis angesehen wird sowie für die vermehrte Sekretinproduktion. Von sehr vielen Autoren werden diese drei Faktoren, einzeln oder kombiniert, bereits an den Beginn der Kaskade pathogenetischer Funktionsabläufe gestellt, die zum Gastroduodenalulkus führen.

In diesem Zusammenhang sei auf die von einigen wenigen Autoren erstellte These einer immunologisch begründeten Ulkusgenese infolge individueller Disposition gegen Sekretin aufgrund einer Auto-Antikörperbildung verwiesen (2).

Die Rolle der chronischen Leberinsuffizienz jedweder Genese und ihrer Folgen, insbesondere der Ausbildung eines portocavalen Shunts als ätiologisch bedeutsamer Faktor wird von den Autoren anerkannt. Die Meinung, das Ulkus tatsächlich als Folge einer Lebererkrankung, etwa der chronischen Leberzirrhose, und nicht umgekehrt, bzw. beide Krankheiten als gemeinsame gleichzeitige Reaktion auf einen Initialreiz (z.B. Alkohol) zu sehen, hat sich durchgesetzt.

Als etwa gleichwertig zum hepatogenen Ulkus erscheint in der Literatur die endokrine Dysfunktion als Faktor der Geschwürsentstehung.

Zwischen dem bedeutsamsten endokrin ausgelösten Ulkus, dem des Zollinger-Ellison-Syndroms und den am seltensten beschriebenen Ulcera bei polyendokriner Adenomatose und Mukoviscidose (obgleich die Mukoviscidose für das Ulkus im Kindesalter eine wichtige Rolle spielt) richtet sich das Interesse der Autoren auf die vollständige Klärung der Zusammenhänge zwischen Hyperparathyreoidismus bzw. Steroidverschiebungen einerseits und Ulkusentstehung andererseits. Trotz der allgemein anerkannten Korrelation zwischen Hormonentgleisung und Ulkusentstehung können die genauen pathogenetischen Zusammenhänge bislang nur vermutet werden. Die Bedeutung dieser Frage vor allem für die Kortikoidtherapie läßt die endgültige Klärung der tatsächlich pathogenetisch relevanten Funktionsabläufe geboten erscheinen.

Arteriosklerotische Veränderungen im allgemeinen und Mangeldurchblutung der Magenmukosa im besonderen sind - auf die Masse der Ulkuspatienten bezogen - sicher keine Faktoren von überragender ätiologischer Bedeutung. Für die Entstehung des sogenannten Altersulkus jedoch dürfte die arteriosklerotische Minderdurchblutung in hohem Maß verantwortlich sein. Ihre besondere Rolle liegt also in der überaus großen Bedeutung für eine ganz bestimmte Gruppe von Ulkuspatienten begründet.

Dagegen hat die fast noch häufiger erwähnte Feststellung der streng negativen Korrelation zwischen Blutdruck und Gastroduodenalulkus - wohl wegen des Fehlens einer befriedigenden pathogenetischen Erklärung - trotz statistischer Sicherung noch eher den Charakter einer rein descriptiven Beschreibung.

Zu 3)

In der Literatur über die Risikofaktoren der Ulkuskrankheit findet zur Zeit der physische Streß als bedeutsamster exogener ätiologischer Faktor das Hauptinteresse der Autoren. Neben den bereits seit längerer Zeit bekannten Ulcera nach Verbrennung, Trauma und Schädel-Hirn-Läsion umfaßt der moderne Begriff des Streßulkus vor allem das Steroidulkus, das Ulkus nach schwerem Schock sowie das Ulkus nach großen Operationen einschließlich der Narkose und, abhängig oder unabhängig von einer Operation, das Ulkus bei Intensivbehandlung.

Aus der Literatur heraus ergeben sich für die derzeitige intensive Erforschung des Streßulkus folgende Gründe:

a) Die moderne Intensivtherapie selbst ist zu einem wesentlichen Hauptfaktor für die Entstehung des Streßulkus geworden. Vor allem kann aber aufgrund der durch die Intensivbehandlung verbesserten Überlebenschancen nach Unfall, Schock oder Operation gerade ein Ulkus für einen Patienten schicksalhafte Bedeutung erlangen.

b) Die Ulkusinzidenz nach einem Streßereignis ist außerordentlich hoch.

c) Streß kann als Einzelfaktor, aber auch in Kombination mit jedem anderen endogenen oder exogenen Risikofaktor zum Ulkus führen.

d) Physischer Streß kann als einziger Risikofaktor alle beschriebenen pathogenetischen Mechanismen der Ulkusentstehung auslösen, wohingegen die anderen bekannten ätiologischen Faktoren höchstens einige dieser Mechanismen in Gang setzen.

e) Nicht zuletzt ist das Streßulkus experimentell jederzeit auslösbar und nachvollziehbar (Ratten in Zwangshaltung).

Mit zunehmender Vervollkommnung der Techniken von Reanimation, Operation und Intensivtherapie und der damit verbundenen Optimierung der Überlebenschance schwer traumatisierter Patienten dürfte die Bedeutung der perforierenden und blutenden Streßulcera als vielleicht limitierende Faktoren eher noch zunehmen.

In Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Risikofaktoren läßt sich aus der Literatur folgendes erschließen:
Die Gründe für die Geschlechterumverteilung des Magenduodenalgeschwürs in den letzten 100 Jahren sind weitgehend unbekannt.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechts scheint zum Teil auf die genetische Determination der Ulkusentstehung zurückzuführen zu sein. Die Geschlechtsverteilung bei jugendlichen Ulkusträgern - soweit sie genetisch-hereditär begründet wird - entspricht der aufgrund der Vorstellungen über den Typ der Heredität erwarteten Verteilung.

Mit Ausnahme des Altersulkus aufgrund von arteriosklerotisch bedingter Mangeldurchblutung der Mukosa läßt die Literatur den Schluß einer streng altersabhängigen Wirkung eines einzelnen Risikofaktors nicht zu. Die Häufung der Ulkuskrankheit im mittleren Lebensalter könnte auf die in dieser Altersstufe besonders dichte Kumulation aller Risikofaktoren zurückzuführen sein (einschließlich der "Noch-Wirksamkeit" genetischer Disposition), denen der Patient ausgesetzt ist.

Dies betrifft jedoch nicht den einzelnen Risikofaktor. Vor allem aus klinischen Studien läßt sich dagegen eher der Schluß ableiten, daß die Alters- und Geschlechtsverteilung von Ulcera, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die akute oder chronische Einwirkung bestimmter Risikofaktoren zurückzuführen sind, in hohem Maße von der Alters- und Geschlechtsverteilung dieser Risikofaktoren abhängig sind (Beispiel: Streßulkus). Eine Ausnahme bildet der Aspirinabusus:

Hier scheint eine verstärkte Bereitschaft zur Ulkusentwicklung beim weiblichen Geschlecht vorzuherrschen.

III. BEDEUTUNG FÜR PRAKTISCH - DIAGNOSTISCH - THERAPEUTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Während die Entschlüsselung pathogenetischer Funktionsabläufe Ansatzpunkte für die Ulkustherpaie bietet, kann die Kenntnis ätiologisch wirksamer Faktoren darüberhinaus Hilfe bei der Ulkusprophylaxe und frühzeitigen Therapie bieten sowie die Einbeziehung des Gastroduodenalulkus bereits in die ersten differentialdiagnostischen Erwägungen erleichtern. Der Grad der therapeutischen Beeinflußbarkeit der einzelnen Risikofaktoren bestimmt, ob sich ärztliches Handeln lediglich auf gezielte Kontrolle mit der Möglichkeit der Früherkennung beschränken muß, ob wirksame Prophylaxe oder causale Therapie betrieben werden kann, oder ob die dem Ulkus zugrundeliegenden Risikofaktoren eine causale Therapie nicht zulassen.

So wird sich das therapeutische Handeln etwa bei gehäuftem familiären Auftreten der Ulkuskrankheit im wesentlichen auf die aufklärende Beratung vor allem in Hinsicht auf die zusätzliche Erhöhung des Risikos durch exogene Faktoren wie Rauchen, Alkoholgenuß, psychischer Streß, Medikamentenabusus sowie - bei begründetem Verdacht - auf frühzeitige diagnostische Maßnahmen beschränken, wohingegen bei erwiesenermaßen medikamenten- bzw. genußmittelinduziertem Ulkus - bei Ausschluß aller sonst bekannten Risikofaktoren - durch konsequente Einschränkung dieser Noxen eine wirksame Ulkusprophylaxe zu erreichen sein sollte.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß keiner der zitierten Forscher dem Kapitel der Ulkusprophylaxe - etwa durch weitgehende Vermeidung einiger Risikofaktoren - mehr als nur einige Zeilen widmet. Diese Tatsache mag vielleicht angesichts der nicht eben geringen Kosten, die die Ulkuskrankheit verursacht (nach DEMLING bekommen etwa 10 % aller Menschen im Laufe ihres Lebens einmal ein Geschwür) etwas überraschen (22e).

Da die Kombination mehrerer Risikofaktoren nachgewiesenermaßen eine größere ulcerogene Potenz hat als die Einzelfaktoren, würde wohl bereits die Elimination einzelner Teilfaktoren der Kombination eine Senkung der Ulkushäufigkeit bewirken.

Therapeutisch schwer beeinflußbare Grundkrankheiten und Zustände wie chronische Gastritis und Leberzirrhose, Gallereflux, arteriosklerotische Veränderungen, aber auch berufliche und häusliche Streßsituation, depressive Stimmung und Neurosen bei Frauen und Nervosität und Überengagement bei Männern lassen auch bei genetisch nicht belasteten Personen eine erhöhte Ulkusgefährdung erwarten.

Daneben sind viele dieser Faktoren mit anderen, ebenfalls ulcerogenen Noxen vergesellschaftet, wie etwa die Leberzirrhose mit Alkoholabusus, depressive Stimmungszustände mit Medikamentenabusus oder psychische Streßsituationen mit hohem Zigaretten- und Alkoholkonsum. Da eine völlige Ausschaltung dieser Risikofaktoren aus therapeutischen Gründen oder wegen mangelnder Mitarbeit der Patienten kaum möglich ist, wird die Ulkustherapie bei dieser Gruppe von "Risikopatienten" verstärkt bei der gezielten Behandlung pathogenetischer Funktionsabläufe ansetzen.

Für die durch Trauma, Operation, Intensivbehandlung o.ä. bereits aufs äußerste belasteten Patienten bedeutet ein durch die Streßsituation hervorgerufenes Gastroduodenalulkus einen zusätzlichen schweren Eingriff in den Kräftehaushalt. Eine vital bedrohliche Situation für den gestreßten Patienten kann durch hinzutretende Komplikationen wie Perforation oder Blutungen entstehen. Da gerade das Streßulkus eine ausgeprägte Tendenz zur ebenso raschen wie symptomarmen Entwicklung zeigt und sich in den meisten Fällen erst durch seine Komplikationen bemerkbar macht, sollte das Wissen über die Zusammenhänge zwischen Streßsituation und potentieller Ulkusentwicklung gerade bei Intensivpatienten stets an die Möglichkeit der Komplikation des Grundleidens durch ein Gastroduodenalulkus denken lassen.

Die praktischen Konsequenzen, die sich aus der Kenntnis der Risikofaktoren, ihrer Häufigkeit und ulcerogenen Wertigkeit hinsichtlich Diagnose und Therapie ergeben, fassen sich wie folgt zusammen:

Das Auftreten eines oder mehrerer Risikofaktoren in der Anamnese kann zur frühzeitigen Diagnose eines Gastroduodenalulkus beitragen, auch wenn sich dieses in wenigen und uncharakteristischen Symptomen äußert.

Bei der Therapie der Ulkuskrankheit sollte zunächst entschieden werden, ob nicht bereits die Ausschaltung einiger ätiologisch wirksamen Faktoren - eventuell in Kombination mit einer leichten medikamentösen und diätetischen Therapie - erfolgversprechend sein kann, ob nicht gar eine direkte Ulkusbekämpfung ohne gleichzeitige Sanierung der Risikoherde am falschen Punkt ansetzen würde, oder ob tatsächlich wegen des Ausschlusses einer therapeutischen Beeinflußbarkeit der Risikofaktoren nur die konsequente Behandlung des Geschwürs an sich zum Erfolg führen kann.

So wäre es z.B. wenig sinnvoll, das Ulkus eines alten arteriosklerotischen Patienten ausschließlich direkt therapeutisch anzugehen, ohne gleichzeitig eine Verbesserung der Magendurchblutung zu erreichen versuchen.

Erst wenn die Frage nach der Therapierbarkeit erkannter ätiologischer Faktoren verneint werden muß, bzw. diese nicht eruiert werden können, sollte das Gastroduodenalulkus mit den Mitteln zur Verhütung und Ausschaltung pathogenetischer Abläufe behandelt werden.

F. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit gibt einen aus der neueren Literatur erarbeiteten Überblick über die zur Zeit diskutierten Risikofaktoren der Ulkuskrankheit, ihre Wertigkeit hinsichtlich der Pathogenese, ihre Häufung, Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Kombination der Faktoren untereinander.

Nach einem Überblick über die als gesichert geltenden pathogenetischen Funktionsabläufe sowohl beim Magen - als auch beim Duodenalulkus, ihre Abhängigkeit voneinander und vom individuellen Zustand des Patienten werden die bisher in der Literatur für bedeutsam gehaltenen Risikofaktoren skizziert.

Hierbei wird vor allem die bisherige Bewertung der Risikofaktoren für die Diagnostik und die therapeutische Konsequenz herausgearbeitet.

Die eigentliche Fragestellung ist in vier Unterpunkte gegliedert: Welche Risikofaktoren werden in der neueren Literatur am häufigsten beschrieben, zu welcher Kombination finden sie sich zusammen, besteht eine alters- bzw. geschlechtsspezifische Verschiebung der Wirksamkeit der Risikofaktoren?

Der erste Teil der Fragestellung kann dahingehend beantwortet werden, daß neben einer genetisch-hereditären Disposition zum Ulkusträger als wichtigster endogener Faktor, der vielfach familiär gebunden ist, auf den Patienten im Laufe seines Lebens eine Reihe mehr oder weniger stark in ihrer ulcerogenen Wirkung zu bewertenden Faktoren einwirken, die schließlich zur Manifestation des Ulkus führen.

Die genetische Anlage ist keine unbedingte Voraussetzung für das "Angehen" der exogenen Faktoren, verstärkt aber in Kombination mit diesen die Ulkusgefährdung beträchtlich. Der zur Zeit im Mittelpunkt des Interesses stehende exogene Faktor ist der physische und psychische Streß.

Die Kombination mehrerer Risikofaktoren, vor allem von Streß, habituellen Faktoren und genetischer Disposition untereinander und mit anderen Risikofaktoren erhöht die Gefahr einer Ulceration gegenüber der Einwirkung von Einzelfaktoren.

Eine alters- und geschlechtsspezifische Verschiebung der Wirksamkeit der Risikofaktoren kommt vor allem bei jugendlichen bzw. alten Ulkuspatienten zum Ausdruck infolge der dominierenden Wirkung einer genetisch-hereditären Anlage beim jungen bzw. arteriosklerotisch bedingten Minderdurchblutung des Magens beim alten Patienten. Eine Verschiebung zugunsten des männlichen Geschlechts beim jungen Ulkuspatienten wird durch den inhibitierenden Einfluß des weiblichen Geschlechts auf die Penetranz der genetischen Veranlagung zum Ulkusträger im Phänotyp zurückgeführt. Das weibliche Geschlecht hingegen scheint eher als das männliche auf exogene Noxen wie Medikamentenabusus, verbunden mit habituellen Faktoren auf dem Boden einer depressiven bzw. neurotischen Persönlichkeit mit einem Ulkus zu reagieren.

Die Arbeit wird durch die abschließende Diskussion ergänzt.

G. LITERATUR

1) ALP, M.H., J.H. COURT, A.K. GRANT: Personality pattern and emotional stress in the genesis of gastric ulcer. (GUT, 11, Sep. 1970, 773-777)

2) BAENKLER, H.W., S. DOMSCHKE, E. WÜNSCH, E. JAEGER, L. DEMLING: Editorial: Duodenal ulcer - an immunological disease? (Acta Hepato-Gastroenterol., 22, 1975, 209-210)

3) BERNDT, H.: Das peptische Ulkus - Ätiologie und Pathogenese. (Zschr. Gesamte inn. Med. 30, 1975, 19, 618-24)

4) BLÜMER, F.: Zur Psychosomatik des peptischen Ulkus. (Fortschr. Med., 92, 1974, 926-34)

5a) BLUM, A.L., P. PETER, G.J. KREJS: Pathogenesis and Aetiology of Ulcer Disease Part I: Gastric Ulcer. (Acta Hepato-Gastroenterol., 22, Feb. 1975, 47-54)

5b) BLUM, A.L., P. PETER, G.J. KREJS: Ätiologie und Pathogenese der Ulkuskrankheit. (Therapeut. Umschau, 31, 1974, 874-7)

6a) BOCK, O.A.A.: The Relationship between Chronic Gastritis, Gastric Ulceration and Carcinoma of the Stomach. A Historical Review. (S.A. Medical Journal 48, 1974, 2063-6)

6b) BOCK, O.A.A.: Alcohol, Aspirin, Depression, Smoking, Stress an the Patient with a Gastric Ulcer. (S.A. Medical Journal, 50, 1976, 293-7)

7) BOJANOWICZ, K.: Zum Einfluß von Alter, Geschlecht und Konstitution auf die Ulkuskrankheit. (Zschr. inn. Med., 27, 1972, 532-4)

8) BONFILS, S.: Emotionen und experimentelle Ulcusentstehung. (Aus: "Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen", Symposium Wien 1963, pp. 127-144)

9) BONOMO, L., A. TURSI: Vergleich verschiedener Antiphlogistika auf ihren experimentellen ulcerogenen Effekt. (Arzneim. Forsch., 21, 1971, 1812-5)

10) BÜCHNER/ GRUNDMANN: Spezielle Pathologie, Bd. 1. (Urban & Schwarzenberg, 1974)

11) BURGE, H.: Letter: Aetiology and Treatment of Gastric Ulcer. (Br. Med. J., 4, 5. Oct. 1974)

12) CAPRON, J.P., J.L. DUPAS, J.P. JOLY, A. LORRIAUX: Duodenogastric Reflux of Bile and Aspirin-Induced Gastric Damage in Man (Letter). (Lancet, 1, 1977, 601-2)

13) CHERNOV, M.S., F.B. COOK, M. WOOD, H.W. HALE jr.: Stress Ulcer: A preventable Disease. (J. Trauma, 12, Oct. 1972, 831-3)

14) CHEUNG, L.Y., N. CHANG: The Role of Gastric Mucosal Blood Flow and H^+ Back-Diffusion in the Pathogenesis of Acute Gastric Erosions. (J. Surg. Res., 22, Apr. 1977, 357-61)

15) CLARKE, M., T. HALIL, N. SALMON: Peptic Ulceration in men. Epidemiology and medical care. (Brit. J. prev. soc. Med., 1976, 30, 115-122)

16) COBB, S., R.M. ROSE: Hypertension, Peptic Ulcer and Diabetes in Air Traffic Controllers. (JAMA, 224, Apr. 1973, 489-92)

17) COLOMBO, M., M. MARQUEZ, D.J. ROBERTS: Pharmacological Properties of Thiazolinobutazone (LAS 11871) III. General pharmacology, ulcerogenic effects and acute toxicity. (Arzneim.-Forsch., 26, 1976, 1347-56)

18) COOKE, A.R.: The Role of the Mucosal Barrier in Drug-Induced Gastric Ulceration and Erosions. (Am. J. Dig. Dis., 21, Feb. 1976, 155-64)

19) CZAJA, A.J., J.C. MC.ALHANY, B.A. PRUITT jr.: Acute Duodenitis and Duodenal Ulceration After Burns. (JAMA, 232, May 1975, 621-4)

20) DECKER, H.R., W. SCHELLERER, F. HERMANEK: Das Ulcus pepticum jejuni. Epikritischer Bericht über 21 Patienten. (Münch. Med. Wochenschr., 113, Mar. 1971, 408-11)

21) DELANEY, J.P.: A Hypothesis Regarding The Pathogenesis Of Gastric And Duodenal Ulcers. (Gastroenterology, 62, May 1972, 1100-1)

22a) DEMLING, L.: On the Pathophysiology of Peptic Ulcer Formation. (Acta Hepato-Gastroenterol., 22, 1975, 180-85)

22b) DEMLING, L.: Zur Psychosomatik der Ulkuskranken. (Med. Klin., 64, 1969, 929-30)

22c) DEMLING, L.: Der kranke Magen. (Urban & Schwarzenberg, 1970)

22d) DEMLING, L.: Klinische Gastroenterologie.
(Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1973)

22e) DEMLING, L.: Neuere Vorstellungen über die Pathophysiologie der Geschwürsentstehung.
(Dtsch. med. Wschr., 86, Juli 1961, 1337-1340)

22f) DEMLING, L., W. RÖSCH: Peptisches Ulkus.
Aus: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 3, Teil 2
(Springer-Verlag, 1974)

23a) DÖRR, SEIFERT, UEHLINGER: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 2, Teil 1.
(Springer-Verlag, 1971)

23b) DÖRR: Organpathologie.
(Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974)

24) DOUGLASS, H.O.jr., H.H. LE VEEN: Stress Ulcers. A Clinical and Experimental Study Showing the Roles of Mucosal Susceptibility and Hypersecretion.
(Arch. Surg., 100, Feb. 1970, 178-81)

25a) DRAGSTEDT, L.R.: Some Comments on the Cause of Gastric and Duodenal Ulcers.
(Am. J. Dig. Dis., 21, Feb. 1976, 197-200)

25b) DRAGSTEDT, L.R., E.R. WOODWARD: Gastric Stasis, a Cause of Gastric Ulcer.
(Scand. J. Gastroent., Suppl. 6, 1970, 243-252)

26) DRÜNER, H.U., K.-H. GRÖZINGER: Streß-Ulcera nach Verbrennungen.
(Med. Welt, 23, May 1972, 707-8)

27) DUGGAN, J.M.: Progress report. Aspirin in Chronic gastric ulcer: an Australian experience.
(Gut, 17, 1976, 378-84)

28) EBERHARD, G.: Peptic Ulcer in Twins. A Study in Personality, Heredity and Environment. (Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl. 205, 44, 1968)

29) EVERT, G., F. NIEDOBITEK, E. SCHMID: Ulcerogene Kombinationseffekte von emotionellem Streß und Koffein bzw. Bohnenkaffee im Tierversuch. (Z. Gastroenterologie 9, 1971, 94-100)

30) FAHRLÄNDER, H., F. FETTES, W. SEILER, A. ZÄCH: Das Streßulkus: Klinik, Pathogenese, Diagnose und Therapie. (Zeitschrift für Gastroenterologie, 14, Mar. 1976, 168-78)

31) FEIFEL, G., W. LORENZ, A. HUHND, B. ZBORALSKI: Die Bedeutung von Histamin bei der Pathogenese akuter Erosionen im Rattenmagen. (Res. exp. Med. 157, 1972, 206-207)

32) FIDDIAN-GREEN, R.G. : Is Peptic Ulceration A Hormonal Disease? (The Lancet 1, Jan. 1977, 74-7)

33) FORSTER, W.: Anamnestische Erhebung über Ulcera ventriculi et duodeni. (Praxis 59, Dec. 1970, 1975-81)

34) FREIMARK, S.J.: Effects of Electrical Stimulation of the Brain on the Formation of Acute Gastric Lesions. (Physiology and Behavior, 11, Dec. 1973, 855-9)

35) FUCHS, K., H.-D. BECKER, H.-W. BÖRGER, M. EYDT: Untersuchungen zur Entstehung der Streß-Ulcera. (Res. exp. Med. 157, 1972, 203-205)

36) GEAR, M.W.L., B.L. DOWLING: Suture-Line Ulcer after Gastric Surgery caused by Non-Absorbable Suture Materials. (Brit. J. Surg., 57, May 1970, 356-358)

37a) GHEORGHIU, TH., H. FROTZ, H.-J. KLEIN, G. HÜBNER: Das hepatogene Ulkus. (Witzstrock, 1974)

37b) GHEORGHIU, TH., H. FROTZ, H.-J. KLEIN: Zur Pathogenese des hepatogenen Ulkus. (Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS), 60, Oct. 1971, 1368-74)

38a) GLASS, G.B.J.: Blood-Pressure and Peptic Ulcer. (The Lancet, 1, Apr. 1971, 864)

38b) GLASS, G.B., J.F. STREMPLE: Stress ulcers. (The Lancet, 1, Jun. 1973, 1506-7)

39a) GLAVIN, G.B., A.A. MIKHAIL: Stress and Ulcer Etiology in the Rat. (Physiology & Behavior, 16, 1976, 135-139)

39b) GLAVIN, G.B., A.A. MIKHAIL: Role of Gastric Acid in Restraint-Induced Ulceration in the Rat. (Physiology & Behavior, 17, 1976, 777-80)

40) GOODMAN, M.J.: Gastric Ulceration Induced By Spironolactone. (The Lancet, 1, Apr. 1977, 752)

41) GROSSNER, D., V. SCHUMPELICK, G. GROSSE: Direktes Magentrauma und Ulkusentstehung bei der Ratte. (Leber, Magen, Darm, 6, 1976, 158-62)

42a) GUTH, P.H.: Experimental production of peptic ulcer. (Gastroenterology, 64, Jun. 1973, 1187-9)

42b) GUTH, P.H.: A Revisit to the Experimental Production of Gastric Ulcers by Vascular Ligation. (Am. J. Dig. Dis., 17, Aug. 1972, 721-3)

43) GYR, K., E. GEMSENJÄGER, A.L. MEIER: Epidemiologische Aspekte des Ulcus duodeni beim Gastarbeiter. (Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS), 61, Jan.1972, 14 - 9)

44) HAMZA, K.N., L. DEN BESTEN: Bile Salts producing stress ulcers during experimental shock. (Surgery, 71, Feb. 1972, 161-7)

45) HARTWICH, G., W. RÖSCH, S. FARIVAR, G. DETTE: Ulcus duodeni und Polyglobulie. (Münch. med. Wschr. 116, 1974, 185-186)

46) HEINKEL, K.: Streß-Gastrin-Antazida. (Münch. med. Wschr. 119, 1977, Suppl., 7-8)

47) HIRNER, A., H. LATKA: Das Anastomosenulkus. Eine klinische Studie. (Med. Welt, 27, May 1976, 968-72)

48) IPPOLITI, A., J. WALSH: Newer Concepts in the Pathogenesis of Peptic Ulcer Disease. (Surgical Clinics of North America, 56, Dec.1976, 1479-90

49) JACOBS, E., J. PRINGOT: Magenulcera hervorgerufen durch die Einnahme von KCl. (Am. J. Dig. Dis.18, 1973, 289-294)

50) JAMA, R.H., M.H. PERLMAN, T. MATSUMOTO: Incidence of Stress Ulcer Formation Associated with Steroid Therapy in Various Shock States. (The American Journal of Surgery, 130, Sep.1975, 328-31)

51) JAYARAJ, A.P., F.J. TOVEY, C.G. CLARK: The possibility of dietary protective Factors in duodenal ulcer. II. An investigation into the effect of pre-feeding with different diets and of instillation of foodstuffs into the stomach on the incidence of ulcers in pylorusligated rats. (Postgraduate Medical Journal, 52, Oct. 1976, 640-4)

52) JIRASEK, V.: Hereditary Factors in the Aetiology of Peptic Ulcer. Genealogical Study. (Acta Universitatis Carolinae Medica, 17, 1971, 383-456)

53) JOHNSON, A.G., S.J. MC.DERMOTT: Lysolecithin: A factor in the pathogenesis of gastric ulceration? (Gut, 15, 1974, 710-13)

54) JOHNSTON, D.: Gastric Ulcer after Highly Selective Vagotomy. (British Medical Journal, 1, Feb. 1973, 483-4)

55) JÖRGENSEN, T.G., F. GYNTELBERG: Occurence of Peptic Ulcer Disease in Copenhagen Males Age 40 - 59. Life incidence and one year incidence correlated to environmental factors, life habits, physical factors and concomitant disease. (Danish Medical Bulletin, 23, Feb. 1976, 23-8)

56a) JOVICIC, B.: Zur Problematik des Steroidulkus. (Wiener klin. Wochenschrift, 85, Apr. 1973, 272-5)

56b) JOVICIC, B.: Ulcer and Gastritis in the Professions Exposed to Lead. (Arch. Environ Health, 21, Oct. 1970, 526-8)

57) KAISER, H.: Steroidulkus. (Med. Klin., 64, 1969, 721)

58a) KAISER, W., G.A. SCHMIDT, L.-W. WALTER: Das Magenulkus aus endokrinologischer Sicht. (Dtsch. Ges.-wesen, 27, 1972, 8-13)

58b) KAISER, W., G.A. SCHMIDT, L.-W. WALTER: Das Magenulkus bei endokriner Dysfunktion. (Zschr. inn. Med., 27, 1972, 317-20)

59) KANGAS, J.A., K.M. SCHMIDT, G.F. SOLOMON: Effect of Vitamin E on the Development of Stress - Produced Gastric Ulceration in the Rat. (Am. J. Clin. Nutr., 25, Sep. 1972, 864-6)

60) KARLSTRÖM, F.: Ulcus pepticum bei Kindem. (Ann. Paediat. Fenn. 202, 1964, 1367)

61) KELLY T.R.: Relationship of Hyperparathyreoidism to Peptic Ulcer. (Arch. Surg., 101, Aug. 1970, 193-9)

62) KINDLER, M., R. SCHROTH: Das Schädel-Him- Trauma unter besonderer Berück- sichtigung des Stress-Ulkus. (Dtsch. Gesundheitsw., 26, Juli 1971, 1414-6)

63) KIREEV , P.M., G.M. KRASNOBAEVA, S.J. LEVINA: Acute Ulcers of the Gastrointestinal Tract in Cardio- vascular Diseases. (Kardiologiia, 11, Feb. 1971, 92-5)

64) KIRK, R.M.: Does the Jet of Acid Emerging Through the Pylorus Determine the Site of Duodenal Bulbar Ulcers? (British Medical Journal, 3, Sep. 1975, 629-30)

65) KIVILAAKSO, E., C. EHNHOLM, T.V. KALIMA, M. LEMPINEN: Duodenogastric reflux of lysolecithin in the patho- genesis of experimental porcine stress ulceration. (Surgery, 79, Jan. 1976, 65-9)

66) KLEIN, H.J., TH. GHEORGHIU, G. HÜBNER, M. EDER: Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera. Morphologische und pathophysiologische Untersuchungen an Ratten in Zwangshaltung. (Virchows Arch. Abt. A Path. Anat., 352, 1971, 195-208)

67) KLEINE, F.-D., S. LIEBMANN, T. HÖFS: Peptisches Geschwür und Leber. (Zschr. inn. Med., 30, Oct. 1975, 646-8)

68) KLEMM, G.: Stressulkus nach Myokardinfarkt. (Zschr. inn. Med., 26, Mar. 1971, 210-3)

69) KLEMPA, J., H. PETER, C. KESTEL, R. BECKER: Ulkusdiathese und Blutgruppenzugehörigkeit. (Münch. med. Wschr., 116, May 1974, 933-6)

70) KLIMPEL, L.: Zusammenhang zwischen Anästhesie und akuten postoperativen Magen-Darm-Ulcera. (Zschr. ärztl. Fortbild. 66, Jun. 1972, 634-6)

71) KOCH, G., V. SCHUMPELICK, D.v. REHREN: Einfluß der Splenektomie auf Magensaftsekretion und Ulkusentstehung der Ratte. (Langenbecks Arch. Chir. 336, 1974, 15-23)

72) KOELSCH, K.A.: Das Stressulkus, seine Entstehung und Behandlung. (Zentralblatt für Chirurgie, 101, 1976, 1409-19)

73) KONRAD, R.M., V. BERNDT, CH. DRENCKHAHN, D. AUGATH, H.-J. MAURER: Besteht eine Ulkusdisposition bei Patienten mit Stress-Ulcera? (Fortschr. Med., 90, Jul. 1972, 781-4)

74) KONTUREK, S.J., T. RADECKI, P. THOR, N. KWIECIEN : Effect of Intestinal Hormones on Pentagastrin - and Histamine - Evoked Gastric Acid Secretion and Duodenal Ulcerations in Cats. (Am. J. Dig. Dis. 18, Feb. 1973, 135-41)

75) KOWALEWSKI, K.: Gastric Secretion and Peptic Ulcer in Rats with Experimentally - Induced Polycythemia (Digestion, 7, 1972, 212-19)

76) v. KRESS, H.: Psychosomatische Aspekte bei einigen internen Erkrankungen. (MMW, 4, 1965, 162-164)

77) KUBICHOVA, Z., K.T. VESELY: The Value of Investigations of the Incidence of Peptic Ulcer in the Families of Patients with Duodenal Ulcer. (Journal of Medical Genetics, 9, Mar. 1972, 38-42)

78) LAMBERT, R., F. MARTIN: Susceptibility to Peptic Ulcer and Blood Group Substances. (Digestion, 2, 1969, 298-303)

79) LAMBLING, A.: Dyspepsie und Gastritis infolge Reflux alkalischer Verdauungssäfte aus dem Duodenum; ihre Bedeutung für die funktionelle Magenpathologie. (Hrsg.: Ammon, R. und Ritter, U., Thieme-Verlag Stuttgart, 1971) Aus: Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

80) LEWIS, E.A.: Gastroduodenal Ulceration and Haemorrhage of Neurogenic Origin. (Br. J. Surg., 60, Apr. 1973, 279-83)

81) LICK, R.F.: Die physiologische Bedeutung von Gastrin. (Med. Klin., 64, 1969, 235-6)

82) LINDHOLM, E., G.S. SHUMWAY, C.V. GRIJALVA, T. SCHALLERT, M. RUPPEL: Gastric Pathology Produced by Hypothalamic Lesions in Rats. (Physiology and Behavior, 14, 1975, 165-9)

83a) LORENZ, W., A. DOENICKE, G. MANN, R. UHLIG, H. ROHDE: Histaminfreisetzung beim Menschen und Stress-ulkus-Pathogenese. (Z. Gastroenterologie, 11, May 1973, 297-300)

83b) LORENZ, W., G. FEIFEL: Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Stress- und Steroidulkus. (Dtsch. Med. Wochenschr., 95, Sep. 1970, 1848-50)

84) LÜLLMANN, H., J. SCHAEFER: Ulkusblutung bei Antikoagulantientherapie. (Dtsch. med. Wschr., 98, 1973, 1731-33)

85) MACKAY, A., R.D. STEVENSON: Gastric Ulceration induced by Spironolactone. (The Lancet, 1, Feb. 1977, 481)

86) MAGISTRIS, F., E. MACHACEK: Großes präpylorisches Nebenpankreas mit akuter Magenblutung. (Wien. Klin. Wochenschr., 88, Dez. 1976, 810-3)

87) MAHNKE, P.F., K. KRACHT, R. SCHWARZER, U. OTTO: Häufigkeit und Genese des Magenulkus nach orthotoper homologer Lebertransplantation beim Schwein. (Zentralbl. Chir., 100, 1975, 990-6)

88) MALHOTRA, S.L. New Approaches to the Pathogenesis of Peptic Ulcer Based on the Protective Action of Saliva. (Amer. J. Digest. Dis., 15, May 1970, 489-96)

89) MASEVITCH, C., W. GORCHKOW, L. BROUN: The Results of a Study of the Pathogenesis of Duodenal Ulcer. (Acta Hepato-Gastroenterol., 21, 1974, 58-62)

90) MASUDA, M., Y. MATSUO: Gehirn und Ulkus. (Fortschr. Med., 91, 1973, 509-12)

91) Mc.ARTHUR, M.S., W.P. LONGMIRE jr.: Peptic Ulcer Disease after Choledochojejunostomy. (Am. J. Surg., 122, Aug. 1971, 155-8)

92) Mc.GUIGAN, J.E.: The Endocrine Ulcer Concept. (Am. J. Dig. Dis. 21, Feb.1976, 144-7)

93) MEDALIE, J.H., H.N. NEUFELD, U. GOLDBOURT, H.A. KAHN, E. RISS, D. ORON: Association between Blood-Pressure and Peptic-Ulcer Incidence. (The Lancet, 2, Dec. 1970, 1225-6)

94) MENDELOFF, A.J.: What has been happening to Duodenal Ulcer? (Gastroenterology 67, 1974, 1020-2)

95) MENGUY, R., Y.F. MASTERS: Mechanisms of Stress Ulcer. III. Effects of hemorrhagic shock on energy metabolism in the mucosa of the antrum, corpus and fundus of the rabbit stomach. (Gastroenterology, 66, Jun. 1974, 1168-76)

96a) MONSON, R.R.: Familial Factors in Peptic Ulcer. I. The Occurrence of Ulcer in Relatives.
(Am. J. Epidemiol., 91, May 1970, 453-9)

96b) MONSON, R.R.: Familial Factors in Peptic Ulcer. II. Family Structure in Duodenal Ulcer.
(Am. J. Epidemiol., 91, May 1970, 460-6)

96c) MONSON, R.R.: Cigarette Smoking and Body Form in Peptic Ulcer.
(Gastroenterology, 58, Mar. 1970, 337-44)

97a) MOODY, F.G., L.Y. CHEUNG: Stress Ulcers: Their Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.
(Surgical Clinics of North America, 56, Dec.1976, 1469-78)

97b) MOODY, F.G., L.Y. CHEUNG, M.A. SIMONS, Ch. ZALEWSKY: Stress and the Acute Gastric Mucosal Lesion.
(Am. J. Dig. Dis. 21, Feb. 1976, 148-54)

97c) MOODY, F.C., W. SILEN: Ischemia and the Gastric Mucosal Barrier.
(Gastroenterology, 66, Jun. 1974, 1269)

98) MOZSIK, GY., M. KRAUSZ, T. JAVOR: A Biochemical-cellular-morphological Explanation of the Development of Gastric Ulcer in Shay Rats.
(Scand. J. Gastroenterol., 4, 1969, 633-40)

99) MURKEN, J.-D., H. CLEVE: Humangenetik.
(Enke-Verlag, Stuttgart, 1975)

100) NAYLOR, R.G., G.L. JULER: Congenital Causes of Duodenal Ulcers in Adults.
(Arch. Surg., 111, Jun. 1976, 658-62)

101) NEWMAN, C.E.: Glucagon and Duodenal Ulcer.
(Br. Med. J., 4, Dec. 1973, 739-40)

102) NEWSOME, T.W., M.J. ASCH, J.E. Mc.GUIGAN, B.A. PRUITT jr.: Gastrin Levels Following Thermal Injury.
(Arch. Surg., 107, Oct 1973, 622-4)

103) NORTON, L., J. GREER, B. EISEMAN: Gastric Secretory Response to Head Injury.
(Arch. Surg., 101, Aug. 1970, 200-4)

104) NOVIS, B.H., I.N. MARKS, A.W. SLOAN: The relation between gastric acid secretion and body habitus, blood groups, smoking, and the subsequent development of dyspepsia and duodenal ulcer.
(Gut, 14, Feb. 1973, 107-12)

105) ORLOFF, M.J., J.G. CHANDLER, S.J. ALDERMAN, S.E. KEITER, H. ROSEN: Gastric Secretion and Peptic Ulcer Following, Portocaval Shunt in Man.
(Ann. Surg., 170, Oct. 1969, 515-27)

106) OTTENJANN, R.: Neue Aspekte der Pathophysiologie des Ulkus-Leidens.
(Münch. med. Wschr. 116, 1974, 181-4)

107a) OVERBECK, G., D. BECKMANN: Wirkung institutioneller Einflüsse bei der Entstehung der Ulkuskrankheit.
(Münch. med. Wschr. 114, Dec. 1972, 2107-12)

107b) OVERBECK, G., W. BIEBL: Psychosomatische Modellvorstellungen zur Pathogenese der Ulkuskrankheit.
(Psyche, 29, Jun. 1975, 542-67)

108a) PARÉ, W.P.: Activity - Stress Ulcer in the Rat: Frequency and Chronicity. (Physiology & Behavior, 16, Jun. 1976, 699-704)

108b) PARÉ, W.P., L.J. TEMPLE: Food Deprivation, Shock Stress and Stomach Lesions in the Rat. (Physiology & Behavior, 11, Sep. 1973, 371-75)

109) PFEIFFER, C.J., J. FODOR, H. GEIZEROVA: An Epidemiologic Study of the Relationships of Peptic Ulcer Disease in 50 - 54 Year Old, Urban Males with Physical, Health and Smoking Factors. (J. Chronic. Dis., 26, May 1973, 291-303)

110) PHELPS, T.O., J.F. MULLANE: Portal Hypertension and Gastric Lesions in the Rat. (Arch. Surg., 111, Feb. 1976, 190-4)

111) PHILLIPS, S.F.: Gastric and duodenal ulceration associated with aspirin ingestion. (Gastrointestinal Endoscopy, 19, May 1973, 169-71)

112) PIASECKI, C.: A Possible Vascular Factor in the Aetiology of Duodenal Ulceration. (Br. J. Surg., 58, Sep. 1971, 660-2)

113) POHL, W.: "Doppelpylorus" bei duodenogastralem Band. (Leber Magen Darm, 4, Jul. 1974, 151-2)

114) POLEDNAK, A.P.: Some Early Characteristics of Peptic Ulcer Decedents. (Gastroenterology, 67, Dec. 1974, 1094-1100)

115) POP, J., D. POPA, Z. NAFTALI, A. POP, E. HOFFMANN, R. BATKE, A. BIREK: Etiopathogenetic and Anatamoclinical Considerations in Stress Ulcer. (Chirurgia, 23, Jan. 1974, 1-8)

116) POTH, E.J.: A Gastric Secretagogue Mechanism in the Duodenum? Does it explain Duodenal Ulceration? (Am. J. Surg., 118, Dec. 1969, 809-11)

117) PURI, P., E. BOYD: Children with duodenal ulcers and their families. (Arch. Dis. Child., 50, Jun. 1975, 485-6)

118) RAFOTH, R.J., S.E. SILVIS: Gastric Ulceration Associated with Aspirin Ingestion in an Achlorhydric Patient: A Case Report. (Am. J. Dig. Dis., 21, Mar. 1976, 279-80)

119) REDING, R., A. FESTGE: Über das Auftreten postoperativer und posttraumatischer akuter Erosionen und Ulzerationen des Magens und Zwölffingerdarms. (Zentralbl. Chir., 95, May 1970, 582-8)

120) RIBEIRO, E.B.: Pathogenesis of Gastric and Duodenal Ulcers (Int. Surg., 60, Oct. 1975, 556)

121) RITCHIE, W.P. jr., R.P. FISCHER: Studies on the Pathogenesis of "Stress Ulcer": Electrical Potential Difference and Ionic Fluxes across Canine Gastric Mucosa During Hemorrhagic Shock. (J. Surg. Res., 3, Mar. 1972, 173-9)

122) RITTER, U.: Psychophysische Wechselwirkungen in der Pathogenese des Ulcus ventriculi. Aus: Befinden und Symptom, Hrsg.: Prof. Dr. Bürger-Prinz u. Priv.-Doz. Dr. F.J. Winzenried. (Schattauer-Verlag Stuttgart, 1964)

123a) RÖHM, F., G. SEYBOLD, R. PIRTKIEN: Die verschiedenen Formen des experimentellen Ulcus ventriculi bei der Ratte und seine medikamentöse Beeinflussung. 1. Mitteilung: Erzeugung von Vormagengeschwüren bei der Ratte durch Glukosefütterung und ihre medikamentöse Beeinflussung. (Arzneimittelforschung (Drug Res), 14, 1964, 47-50)

123b) RÖHM, F., G. SEYBOLD, R. PIRTKIEN: Die verschiedenen Formen des experimentellen Ulcus ventriculi bei der Ratte und seine medikamentöse Beeinflussung. 2. Mitteilung: Erzeugung von Drüsenmagengeschwüren bei der Ratte durch Immobilisation der Tiere. Beeinflussung der Geschwüre durch verschiedene Arzneimittel. (Arzneimittelforschung (Drug Res),14, 1964, 128-132)

124) ROSENLUND, M.L., C.E. KOOP: Duodenal Ulcer in Childhood. (Pediatrics, 45, Feb. 1970, 283-6)

125) RÜPPELL, V., C.J. NÜSSER: Untersuchungen zur protektiven Wirkung von Vagotomie und Pyloroplastik bei der tierexperimentellen Erzeugung von Streßulzera. (Gastroenterologie 1972, 307-14)

126) SANDOR, V., B. CUPARENCU: Analysis of the Mechanism of the Protective Activity of Some Sympathomimetic Amines in Experimental Ulcers. (Pharmacology, 15, 1977, 208-17)

127a) SCHELLERER, W.: The Role of Mucosal Blood Flow in the Pathogenesis of Stress Ulcers. (Acta Hepato-Gastroenterol., 21, Apr. 1974, 138-41)

127b) SCHELLERER, W.: Retrospektive Untersuchungen zum Stress-Ulkus. (Fortschr. Med., 93, 1975, 1204-8)

127c) SCHELLERER, W., P.O. SCHWILLE, P. HERMANEK, N.M. SAMBERGER, M. REITZENSTEIN, D. SCHOLZ, W. WAGNER: Neue Vorstellungen zur Pathogenese des Stressulcus. (Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1974, 91-5)

127d) SCHELLERER, W., W. WAGNER: Prospektive klinische Untersuchungen zum Stressulcus. (Münch. med. Wschr. 117, Oct. 1975, 1697-1700)

127e) SCHELLERER, W., W. WAGNER, M. KLINGER: Vitamin A und Stressulcus. (Münch. med. Wschr. 117, 1975, 1701-4)

128) SCHREIBER, H.W., A. LUCHMANN, K.H. SCHRIEFERS, ESSER: Über das Ulkus bei der Leberzirrhose. (Dtsch. med. Wschr., 38, Sep. 1964, 1787-9)

129) SCHULZ, E., K. ALBERT: Streßläsionen des Magens und Zwölffingerdarms unter Intensivtherapie. (Beitr. Gerichtl. Med., 34, 1976, 19-22)

130a) SCHUMPELICK, V.: Die Funktion der Galle beim Streßulkus der Ratte. (Dtsch. med. Wschr., 100, Jun. 1975, 1398-9)

130b) SCHUMPELICK, V., E. FARTHMANN: Untersuchung zur protektiven Wirkung von Vitamin A beim Streßulkus der Ratte. (Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 26, 1976, 386-8)

130c) SCHUMPELICK, V., G. KAUFFMANN-MACKH: Der Einfluß des N. Vagus auf die Ulkusentstehung bei portokavaler Anastomose der Ratte. (Bruns Beitr. Klin. Chir., 221, Apr. 1974, 239-46)

130d) SCHUMPELICK, V., U. PASCHEN: Vergleich der protektiven Wirkung von Diazepam und Vagotomie auf das Stressulkus der Ratte. (Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 24, 1974, 176-9)

130e) SCHUMPELICK, V., B.RAUCHENBERGER: Über das Stressulkus bei portovacaler Anastomose der Ratte. (Langenbecks Arch. Chir., 338, 1975, 1-8)

131) SCHWAMBERGER, K., H. REISSIGL, N. FALSER: Ulcus ventriculi und duodeno-gastrischer Reflux (Chirurg, 45, Jun. 1974, 261-263)

132) SEAGRAM, C.G.F., C.A. STEPHENS, W.A. CUMMING: Peptic Ulceration at the Hospital for Sick Children, Toronto, During the 20-Year Period 1949-1969. (J. Pediatr. Surg., 8, Jun. 1973, 407-13)

133a) SETHBHAKDI, S., C.J. PFEIFFER, J.L.A. ROTH: Gastric Mucosal Ulceration Following Vasoactive Agents. A New Experimental Model. (Am. J. Dig. Dis., 15, Mar. 1970, 261-70)

133b) SETHBHAKDI, S., J.L.A. ROTH, C.J. PFEIFFER: Gastric Mucosal Ulceration After Epinephrine. A Study of Etiologic Mechanism. (Am. J. Dig. Dis., 15, Dec. 1970, 1055-65)

134) SEUFERT, R.M., Ch. HOTTENROTT, M. BÜSING, L.v.GERSTENBERGK: Der Einfluß der trunculären Vagotomie auf Entstehung und Abheilung von Streßläsionen des Schweinemagens. (Res. exp. Med., 169, Dec. 1976, 133-43)

135) SHARNOFF, J.G.: Low-Dose Heparin and Stress Ulceration. (The Lancet, 2, Nov. 1974, 1319)

136) SHAW, D.H., C. WISCHMEIER: Combined Ulcerogenicity of Aspirin and Indomethazin in the Rat. (J. Dent. Res., 55, 1976, 1133)

137) SHEARIN, N., C.J. PFEIFFER: Einfluß der Sexualhormone auf den Gastrointestinaltrakt und Beziehungen zum peptischen Ulkus. (Leber Magen Darm, 6, Jun. 1976, 141-5)

138) SIEVERS, M.L.: Letter: Peptic-Ulcer Factors in American Indians. (Ann. Intern. Med., 84, Jun. 1976, 755-6)

139) SKILLMAN, J.J.: Pathogenesis of peptic ulcer: A selective review. (Surgery, 76, Sep. 1974, 515-23)

140) SPIEGELBERG, U.: Zur Psychosomatik des Ulcus pepticum und der Colitis ulcerosa. Aus: Befinden und Symptom, Hsg.: Prof. Dr. Bürger-Prinz u. Priv.-Doz. Dr. F.J. Winzenried, (Schattauer-Verlag Stuttgart, 1964)

141) SPIER, W.: Stress-Ulzera bei traumatisch Querschnittgelähmten. (Fortschr. Med., 90, Oct. 1972, 1009)

142) STELZNER, F.: Die Frage des hepatogenen Ulkus. (Münch. med. Wschr., 16, 1965, 773-780)

143) ST. JOHN D.J.B., W.G. YEOMANS, R.M.DE BOER: Aspirin und Chronic Gastric Ulcer. (Med. J. Aust., 1, Mar. 1970, 370)

144) STROBACH, G., E. WILDHIRT: Gibt es ein hepatogenes Ulkus? (Dtsch. med. Wschr., 89, Nov.1964, 2241-4)

145) STURDEVANT, R.A.L.: Epidemiology of Peptic Ulcer: Report of a Conference. (Am. J. Epidemiol., 104, Jul. 1976, 9-14)

146) SZABO, S., E.S. REYNOLDS, M.T. MOSLEN: Chemical Factors in Aetiology of Duodenal Ulcer. (The Lancet, Jul. 1975, 73)

147) THIEME, R., W. THEISINGER: Stressulkus im Wochenbett. (Zentralbl. Gynäkol., 93, Jun. 1971, 894-7)

148) THOMPSON, N.W., J.C. STANLEY: Vascular Compression of the Duodenum and Peptic Ulcer Disease. (Arch. Surg., 108, May 1974, 674-9)

149) TOVEY, F.J.: Aetiology of duodenal ulcer: an investigation into the buffering action and the effect on pepsin of bran and unrefined carbohydrate foods. (Postgrad. Med. J., 50, Nov. 1974, 683-8)

150) TUDOR, R.B.: Peptic Ulcer in Childhood. (The Lancet, 2, Jul. 1974, 219)

151) VISKUM, K.: ABO blood groups in duodenal ulcer, gastric ulcer and the pseudo-ulcer syndrome. (Dan. Med. Bull., 22, Dec. 1975, 313-6)

152) WALD, A.: Aspirin and Prepyloric Ulcer. (Am. J. Dig. Dis., 21, Oct. 1976)

153) WANGENSTEEN, S.L., G.T. GOLDEN: Acute "Stress" Ulcers of the Stomach: A Review. (Am. Surg., 39, Oct. 1973, 562-7)

154) WEISS, J.M.: Psychological Factors in Stress and Disease. (Sci. Am., 226, Jun. 1972, 104-13)

155) WERNER, T., KH. WOEBER, H.O. SIMM: Gesundheitliche Schäden durch Rauchen . (Med. Klin., 64, 1969, 149)

156) WHITTAKER, D.K., T.R. WILSON: The Effect of Age and Strain Differences on the Incidence of Restraint-Induced Oral and Gastric Ulcers in Three Strains of Rats. (J. Dent. Res., 51, 1972, 619-25)

157) WILHELMI, G.: Species Differences in Susceptibility to the Gastro-Ulcerogenic Action of Anti-Inflammatory Agents. (Pharmacology, 11, 1974, 220-230)

158) WOLFE, J.A., R. PLOTZKER, F.J. SAFINA, M. ROSS, G. POPKY, W. RUBIN: Gastritis, Duodenitis, and Bleeding Duodenal Ulcer Following Mefenamic Acid Therapy. (Arch. Intern. Med., 136, Aug. 1976, 923-5)

159) ZINNER, M.J., L. TURTINEN, N.J. GURTL: Stress Ulceration and the Gastric Mucosal Barrier. (Am. Surg., 41, Apr. 1975, 209-13)

160) EDITORIAL: Genetics of Duodenal Ulcer. (Br. Med. J., 3, Sep. 1975, 557-8)

161) EDITORIAL — Response to Stress and Ulcers.
(Br. Med. J., 2, May 1975, 458-9)

162) EDITORIAL — Aspirin and Chronic Gastric Ulcer
(Med. J. Aust., 1, Jan. 1976, 104-5)

163) EDITORIAL — Why Does Peptic Ulcer Happen?
(Lancet, 1, May 1975, 1074-5)

164) — Peptic Ulcer after Burning.
(Br. Med. J., 2, Apr. 1971, 122)

165) — Gastric Ulcer and Gastritis.
(Br. Med. J., 3, Jul. 1971, 62-3)

166) — Neurogenic Ulcer.
(Br. Med. J., 3, Sep 1973, 654)

167) — Children with Peptic Ulceration.
(Br. Med. J., 1, Mar. 1970, 584)

168) — Aetiology of Peptic Ulcer.
(Lancet, 2, Dec. 1970, 1235-6)

169) — Von der Emotion zur Läsion.
(Hoffmann La Roche, 1968, 136-3)

170) LETTER — Aspirin and Chronic Gastric Ulcer.
(Med. J. Aust., Mar 1976, 370)

Ich danke Herrn Prof. Dr. L. Maiwald für die Überlassung des Themas, seine freundliche Unterstützung und für die wertvollen Hinweise bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Ich danke dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr. H.A. Kühn für die Übernahme des Korreferates.

LEBENSLAUF

Bernhard Firsching, geb. am. 28. April 1953 in Würzburg.

1972 Abitur in Würzburg.

1973 - 1974 Studium der Zahnmedizin in Hannover.

1974 - 1980 Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen .

Ärztliche Prüfung im Frühjahr 1980.

Bernhard Firsching